


CONDENSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE

Best Available Copy

Patent number: JP5140149
Publication date: 1993-06-08
Inventor: GOTO GIICHI; others: 02
Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD
Classification:
- international: C07D401/06; A61K31/445; A61K31/55; C07D405/06;
C07D409/06
- european:
Application number: JP19910305062 19911120
Priority number(s):

Also published as:

 EP0487071 (A1)
US5273974 (A1)
IE914053 (A1)
HU211130 (A9)
FI982436 (A)

more >>

Abstract of JP5140149

PURPOSE: To obtain a new compound, especially useful for prevention and treatment for geriatric dementia, Alzheimer syndrome, etc., as a choline esterase inhibitor.

CONSTITUTION: A compound of formula I [X is R<1>N (R<1> is H, hydrocarbon or acyl), O or S; R<2> is H or hydrocarbon; ring A is benzene ring; K is 0-3; (m) is 1-8; (n) is 1-6], e.g. 8-[1-oxo-3-[1-(phenylmethyl) piperidin-4-yl]propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (Y is eliminable group; Z is protecting group of amino) and then deprotecting an amino group. The compound exhibits strong choline esterase inhibiting activity by acting on a central nerve system.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-140149

(43) 公開日 平成5年(1993)6月8日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06		8829-4C		
A 6 1 K 31/445	A A M	7252-4C		
31/55	A E D	7252-4C		
C 0 7 D 405/06	2 1 1	8829-4C		
409/06	2 1 1	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 76 頁)

(21) 出願番号	特願平3-305062	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)11月20日	(72) 発明者	後藤 義一 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11
(31) 優先権主張番号	特願平2-319897	(72) 発明者	宮本 政臣 兵庫県宝塚市中山五月台7丁目2番504号
(32) 優先日	平2(1990)11月22日	(72) 発明者	石原 雄二 兵庫県伊丹市山田字野畑14番地の8
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	井理士 岩田 弘 (外4名)
(31) 優先権主張番号	特願平3-70286		
(32) 優先日	平3(1991)1月14日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平3-209358		
(32) 優先日	平3(1991)8月21日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

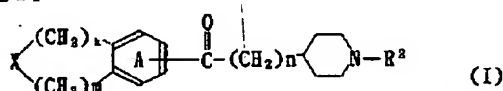
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合複素環誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化1】



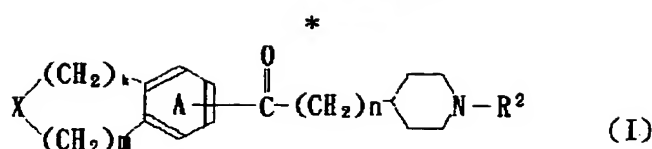
〔式中、Xは $R^1-N<$ (R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、kは0～3の整数を、mは1～8の整数を、nは1～6の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体、その塩、製造法及び剤。

【効果】 目的化合物は、コリンエステラーゼ阻害剤、特に老年期痴呆、アルツハイマー病等における治療、予防薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

* 【化1】



〔式中、XはR¹-N< (R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、kは0~3の整数を、mは1~8の整数を、nは1~6の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体またはその塩。

【請求項2】XがR¹-N< (R¹は請求項1記載と同意義を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項3】kが0、mが2~7の整数である請求項2※

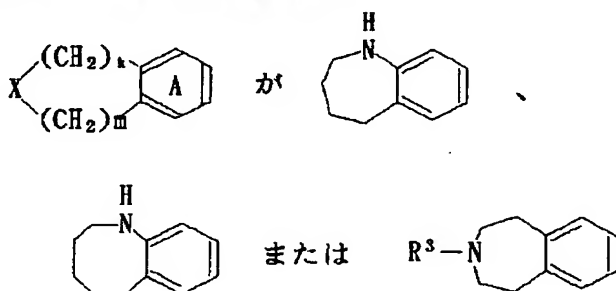
※記載の化合物。

【請求項4】R²が水素原子、またはC₁₋₄アルキル、ハロゲン、ニトロもしくはC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、kが0~2の整数、nが1~3の整数である請求項1記載の化合物。

【請求項5】R¹が水素原子、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₇アルキル基、C₇₋₁₀アラルキル基またはC₂₋₈アルキルカルボニル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】

【化2】



〔R³は水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す〕、

nが2、R²がベンジル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンまたはそのフマル酸塩である請求項1記載の化合物。

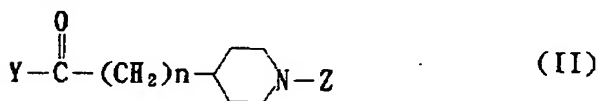
【請求項8】式

【化3】



〔式中、X、環A、kおよびmは請求項1記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物と、式

【化4】



〔式中、Yは脱離基を、Zはアミノ基の保護基を、nは1~6の整数を示す。〕で表わされる化合物またはその塩とを反応させた後、脱保護反応に付し、さらに必要に

応じて、

30 i) R²が水素原子である生成物(I)またはその塩と式R^{2'}-Y〔式中、R^{2'}は置換基を有していてもよい炭化水素基を、Yは前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物とを反応させる、または(および)

ii) XがH-N<である生成物(I)またはその塩と式R^{1'}-Y〔式中、R^{1'}は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を、Yは前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物とを反応させることからなる請求項1記載の化合物(I)またはその塩の製造法。

40 【請求項9】請求項1記載の化合物(I)またはその塩を含有するコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項10】老年期痴呆症治療・予防剤として用いられる請求項9記載のコリンエステラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、新規な縮合複素環誘導体及びその塩に関する。この発明の化合物は、医薬、より詳しくはコリンエステラーゼ阻害剤、特に老年期痴呆、アルツハイマー病等における老年期痴呆症治療・予防剤として有用である。

【0002】

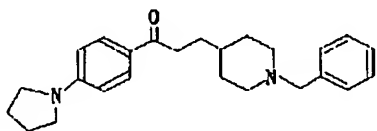
【従来の技術】社会の高齢化が進む中で、種々の老年期痴呆治療・予防作用を有する化合物が提案されている。その中にあって、コリンエステラーゼ阻害剤である天然物のフィソスチグミンに老年期痴呆症治療・予防作用が見い出されている(International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 29, No. 1, p. 23-37(1991)等)。しかし、フィソスチグミンは、作用持続時間が短い、毒性が強いなどの欠点を有している。一方、合成品として、種々の異項環化合物が提案されている。例えば、EP-A-O, 378, 207、特開昭62-234065号、特開昭64-79151号及び特開平2-169569号には含窒素異項環を有するコリンエステラーゼ阻害剤が記載され*

れていてもよいアルキレン基又はアルケニレン基を示し、——は単結合若し

くは二重結合を示し(但し、Aが結合手を表す時は——は単結合を表す)、

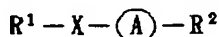
R₂, R₃はそれぞれ独立して水素原子若しくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す(但し、同時に水素原子ではない)又は、隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成していてもよく、nは0, 1又は2を示し、pは1又は2を示す]で表わされる環状アミン化合物およびその塩、具体的には下記の化合物

【化7】







などが記載されている。特開昭62-234065号には、式

【化8】



【式中、R¹は置換若しくは無置換のベンゼン、ピリジン、ピラジン、インドール、アントラキノ、キノリン、置換若しくは無置換のフタールイミド、ホモフタールイミド、ピリジンカルボン酸イミド、ピリジン-N-※

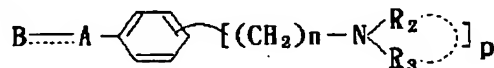
環Aは式  で示される基、式  で示される基、式  で示される基、式  で示される基を意味する。

【0005】R²は水素原子、低級アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、置換若しくは無置換のベン

*ており、また特開昭52-72829号及び特開昭55-9070号には上記コリンエステラーゼ阻害剤と化学構造が類似する抗うつ剤または抗不安剤が記載されている。

【0003】詳しくは、EP-A-O, 378, 207 には、式

【化5】



【式中、Bは置換されていてもよい飽和又は不飽和の5~7員アザ複素環状基を示し、Aは結合手又は炭化水素残基、オキシ基若しくはヒドロキシ基で置換さ

【化6】

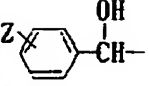
※オキサイド、ピラジンジカルボン酸イミド、ナフタレンジカルボン酸イミド、置換若しくは無置換のキナゾリンジオン、1, 8-ナフタールイミド、ビシクロ〔2.2.2〕オクト-5-エン-2, 3-ジカルボン酸イミド、ピロメリルイミドから選ばれるものから誘導される一価の基を意味する。

【0004】Xは式-(CH₂)_m- (式中、mは0~7の整数を示す)で示される基、式-O(CH₂)_n-で示される基、式-S(CH₂)_m-で示される基、式-NH(CH₂)_m-で示される基、式-SO₂NH(CH₂)_m-で示される基、式-NH-CO-(CH₂)_m-で示される基、式-NH(CH₂)_m-CO-で示される基、式-COO(CH₂)_m-で示される基、式-CH₂NH(CH₂)_m-で示される基、式-CO-NR³-(CH₂)_m-で示される基(Xの定義中、これまでの式でnはいずれも1~7の整数を意味し、R³は低級アルキル又はベンジル基を意味する)、式-O-CH₂CH₂CH(CH₃)-で示される基、式-O-CH(CH₃)CH₂CH₂-で示される基、式-O-CH₂CH₂CH=で示される基、又は式-O-CH₂CH(OH)CH₂-で示される基を意味する。

【化9】

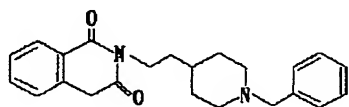
ゾイル基、ピリジル基、2-ヒドロキシエチル基、ピ

【化10】

リジルメチル基、又は式  (式中、Zはハロゲン原子を意味する) で表わされる基を意味する。]

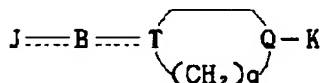
で表わされるピペリジン誘導体又はその薬理的に許容できる塩、具体的には、下記の化合物

【化11】



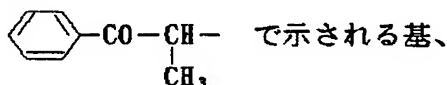
などが記載されている。特開昭64-79151号及び特開平02-169569号には、一般式

【化12】



【式中、Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、(b)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式

【化13】



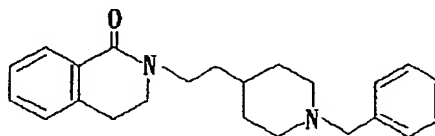
(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、(d)低級アルキル基、又は(e)式 $R^1-CH=CH-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

【0006】Bは式 $-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-NR^2-(C(R^2)H)_n-$ (式中、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式 $-CO-NR^4-(C(R^2)H)_n-$ (式中、 R^4 は*

式中、 $-----$ は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理的に許容できる塩、具体的には下記の化合物

【化15】



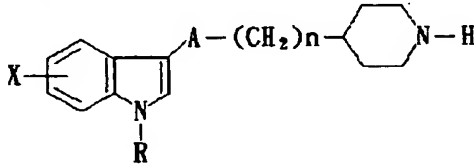
*水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、式 $-CH=CH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-O-COO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-O-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-NH-CO-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CH_2-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-CO-NH-(C(R^2)H)_n-$ で示される基、式 $-C(OH)H-(C(R^2)H)_n-$ で示される基 (以上の式中、 n は0又は1~10の整数を意味する。 R^2 は式 $-(C(R^2)H)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $=(CH-CH=CH)_b-$ (式中、 b は1~3の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、 c は0又は1~9の整数を意味する) で示される基、式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、 d は0又は1~5の整数を意味する) で示される基、式 $-CO-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$ で示される基、式 $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$ で示される基、式 $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$ で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。Tは窒素原子又は炭素原子を意味する。Qは窒素原子、炭素原子又は式 $>N\rightarrow O$ で示される基を意味する。Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。 q は1~3の整数を意味する。

【化14】

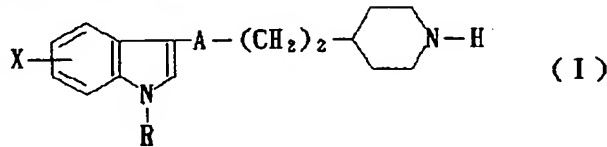
などが記載されている。

【0007】特開昭52-72829号には、特にセロトニン作動性系機能障害によって生ずる病気状態に使用される、薬剤学的に許容可能な担体及び一般式、

【化16】



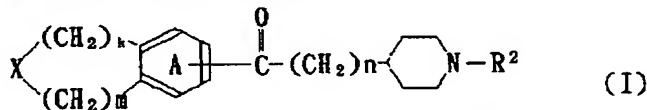
(式中、Rは水素原子、炭素原子1ないし4個を含有するアルキル基又はアルキル部分が炭素原子1若しくは2*



(式中、Rは水素原子、炭素原子1～4個を有するアルキル基又はアルキル部分が炭素原子1～2個を有するアラ
ルキル基であり、Xは水素原子あるいはハロゲン原子、
アルキル基、アルコキシ基又はアルキル基が炭素原子1
～4個を有するアルキルチオ基であり、Aは-CO-又
は-CH2-であり、nは1又は2である)を有するイン
ドール誘導体に構成される、³H-ジアゼパムの受容
部に親和性を有する医薬活性化合物が記載されてい
る。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかし、老年期痴呆症※



〔式中、XはR¹-N<(R¹は水素原子、置換基を有し
ていてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよ
いアシル基を示す)、酸素原子または硫黄原子を示し、
R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水
素基を示し、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン
環を、kは0～3の整数を、mは1～8の整数を、nは
1～6の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体
またはその塩、(2)XがR¹-N<(R¹は前記と同意義
を示す)である(1)記載の化合物、(3)kが0、mが2

*個含有するアラルキル基を表わし、Xは水素原子又はハ
ロゲン原子、それぞれの基が炭素原子1ないし4個を有
することができるアルキル、アルコキシ、又はアルキル
チオ基、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ又は
置換されていないアミノ基又は1個若しくは2個のアル
キル基又はアシル又はアルキルスルホニル基で置換され
ているアミノ基を表わし、Aは基-CO-又は基-CH
2-を表わし、そしてnは0、1又は2である)の化合
物又はその薬剤学的に許容される塩のいずれかを含有
する薬剤学的組成物が記載されており、特開昭55-9
070号には、一般式

【化17】

※が増加する今日では、老年期痴呆症治療・予防作用を有
することが知られている公知の化合物に比べて、より強
い作用を有し、作用時間が長く、しかも毒性が弱い優れ
た老年期痴呆症治療・予防剤の開発が望まれている。

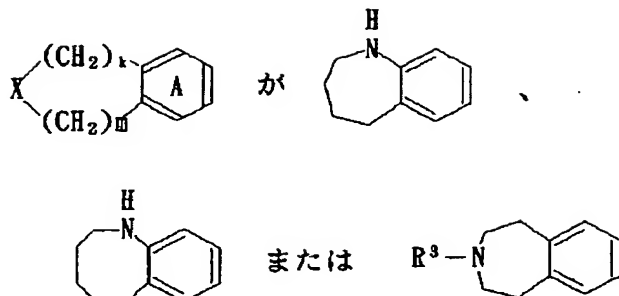
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、特異的な化学
構造の縮合複素環基を有する新規化合物が予想外にも優
れた老年期痴呆症治療・予防作用を有していることを見
出したことにより完成され、詳しくは(1)式

【化18】

～7の整数である(2)記載の化合物、(4)R²が水素原
子、またはC₁₋₄アルキル、ハロゲン、ニトロもしくは
C₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₇₋₁₀アラ
ルキル基、kが0～2の整数、nが1～3の整数である
(1)記載の化合物、(5)R¹が水素原子、直鎖状もしく
は分枝状C₁₋₇アルキル基、C₇₋₁₀アラルキル基または
C₂₋₈アルキルカルボニル基である(4)記載の化合物、
(6)

【化19】

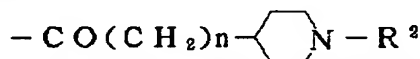


[R³は水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す]、

nが2、R²がベンジル基である(1)記載の化合物、(7)8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンまたはそのフマル酸塩である請求項1記載の化合物、(8)化合物(I)またはその塩の製造法、(9)化合物(I)またはその塩を含有するコリンエステラーゼ阻害剤および(10)化合物(I)またはその塩を含有する老年期痴呆症治療・予防剤に関する。

【0010】この発明の化合物(I)またはその塩は、ベンゼン環に縮合したヘテロ原子(酸素、硫黄または窒素)含有複素環が飽和環であることおよびベンゼン環Aの炭素原子に置換分

【化20】



が結合していることに化学構造上の特徴を有する新規な化合物であって、この特徴に基づいて優れた老年期痴呆症治療・予防作用を示す。前記式(I)において、R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、たとえば、鎖状、環状、飽和、不飽和さらにはそれらの種々の組み合わせからなる炭化水素基が用いられる。鎖状飽和炭化水素基としては、たとえば、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₁₁のアルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル)が用いられる。

【0011】鎖状不飽和炭化水素基としては、直鎖状もしくは分枝状のC₂₋₄のアルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル)およびC₂₋₄のアルキニル基(例、プロパルギル、2-ブチニル)が用いられる。環状飽和炭化水素基としては、C₃₋₇の単環シクロアルキル基(例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)およびC₈₋₁₄の架橋環式飽和炭化水素基(例えば、ビスシクロ[3.2.1]オクト-2-イル、ビスシクロ[3.3.1]ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル)が用いられる。環状不飽和炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基などが用いられる。また、R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよい炭

化水素基」の「炭化水素基」としては、上に例示した鎖状、環状、飽和、不飽和の炭化水素基の種々の組み合わせからなる炭化水素基でもよく、例えば、C₇₋₁₈アラルキル(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、α-ナフチルメチルなどのフェニル-C₁₋₁₂アルキルまたはα-ナフチル-C₁₋₈アルキル)、C₈₋₁₈アリルアルケニル(例えば、スチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニルなどのフェニル-C₂₋₁₂アルケニル)、C₈₋₁₈アリルアルキニル(例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニルなどのフェニル-C₂₋₁₂アルキニル)、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₆アルキル(例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル)等が用いられる。

【0012】R¹で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₇アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル)またはC₇₋₁₀アラルキル基(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル)などが好ましい。R²で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としてはC₇₋₁₀アラルキル(例えば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル)などが好ましい。R¹、R²で表わされる上記したような鎖状飽和、鎖状不飽和および環状飽和炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子

(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ)、 C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ)、アミノ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、ヒドロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル)、カルバモイル基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル)等から選ばれた1ないし5個が用いられる。

【0013】前記式(I)において環Aで表わされる「置換基を有していてもよいベンゼン環」の置換基、 R^1 、 R^2 で表わされる環状不飽和炭化水素基の置換基としては、例えば、 C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル)、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ)、 C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ)、アミノ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ)、アミノカルボニルオキシ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル)、ヒドロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル)、カルバモイル基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル)、1-4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニル C_{1-4} アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニル C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル C_{1-4} アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル C_{1-4} アルキルスルフィニル、フェニル C_{1-4} アルキルスルホニルアミノまたはフェニルスルホニルアミノ基(それぞれのフェニル基またはナフチル基における置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどの C_{1-4} アルキル基、メトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ、 i -プロピルオキシ、 n -ブチルオキシなどの C_{1-4} アルコキシ基、クロル、ブロム、ヨードなどのハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基、上記のごときモノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノ基、ニトロ基、上記のごとき C_{1-4} アルキルカルボニル基などが用いられる。)などが用いられる。これら芳香族基の置換の数に1~3個程度が適当である。

【0014】 R^1 、 R^2 で表わされる「鎖状、環状、飽和、不飽和炭化水素基の種々の組み合わせからなる炭化水素基」の置換基としては、例えば、 C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル)、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシ)、 C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ)、アミノ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ)、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ)、アミノカルボニルオキシ基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ)、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ)、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル)、ヒドロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル)、カルバモイル基、モノまたはジ C_{1-4} アルキル置換カルバモイル基

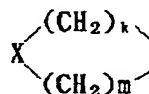
(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル)、1-4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカルボニル、フェニル C_{1-4} アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、フェニル C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル C_{1-4} アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル C_{1-4} アルキルスルフィニル、フェニル C_{1-4} アルキルスルホニルアミノまたはフェニルスルホニルアミノ基(それぞれのフェニル基またはナフチル基における置換基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどの C_{1-4} アルキル基、メトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ、 i -プロピルオキシ、 n -ブチルオキシなどの C_{1-4} アルコキシ基、クロル、ブロム、ヨードなどのハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基、上記のごときモノまたはジ C_{1-4} アルキル置換アミノ基、ニトロ基、上記のごとき C_{1-4} アルキルカルボニル基などが用いられる。)などが用いられる。これらの芳香族基の置換の数

は1~5個程度が適当である。
【0015】 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアシル基」の「アシル基」としては、カルボン酸アシル基(例えばホルミルや、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどの C_{2-8} アルキルカルボニルまたはフェニルカルボニル)、スルホン酸アシル基(例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ベンゼンスルホニル、 p -トルエンスルホニルなどの C_{1-7} アルキルスルホニルまたはフェニルスルホニル)、ホスホン酸アシル基(例えばメタンホスホニル、エタンホスホニル、プロパンホスホニル、ベンゼンスルホニルなどの C_{1-7} アルキルホスホニルまたはフェニルホスホニル)、置換オキシカルボニル基(例えば、メチルオキシカルボニル、第三ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの C_{2-8} アルキルオキシカルボニル又は C_{7-8} アルキルオキシカルボニル)が用いられる。なかでも、 C_{2-8} アルキルカルボニルが好ましい。これらアシル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード)、アミノ基、炭素数1-6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピルあるいはヘ

キシル)を有する1級または2級アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)などが用いられ、これらの基を1~3個好ましくは1~2個有していてもよい。

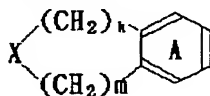
【0016】式(I)の化合物の好ましい実施態様を以下に述べる。Xとしては、 $R^1-N<$ が好ましく、なかでも R^1 が水素原子、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル)、ベンジル、フェニル、 C_{2-4} アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、ベンゾイル、 C_{2-4} アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)などの場合がより好ましい。 R^2 としては、無置換あるいは1
ないし2個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル)、メチル、ニトロおよび/またはメトキシで置換された、ベンジルまたは α -ナフチルメチル基が好ましく、特に無置換ベンジル基が好ましい。環A上の置換基としては、フルオロ、クロル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシなどが好ましく、特にフルオロが好ましい。 k 及び m としては、 k と m の和($k+m$)が2~6
の整数のとき、すなわち

【化21】



が5~9員環を形成する場合が好ましい。さらに k 、 m の組み合わせとしては、 k が0のとき m としては2、3、4または5が、 k が1のとき m としては1、2または3が、また k が2のときは m は2が好ましい。すなわち、

【化22】



($X = R^1 - N<$)

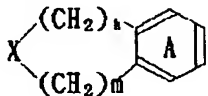
で表される含窒素縮合複素環としては、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒ

15

ドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニンが好ましい。

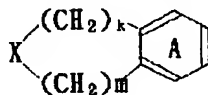
【0017】

【化23】

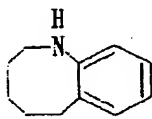
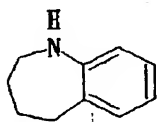


(X = O)

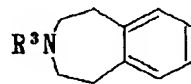
で表される含酸素縮合複素環としては、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾオキセピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾオキシシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾオキシシン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾオキシシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾオキシニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾオキシニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾオキシニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾオ*



の好ましい縮合複素環としては、たとえば式



または



【式中、R³ は水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す。】で表わされる含窒素縮合複素環などである。上記式中、R³で示されるC₁₋₃アルキル基はメチル、エチル、プロピル、i-プロピルである。nは、1、2また

は3、特に2が好ましい。より具体的には、式(1)の化合物に属する下記の化合物およびその塩が好ましい。

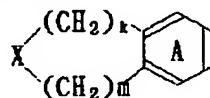
【0018】

【表1】

16

*キソニンなどが好ましい。

【化24】



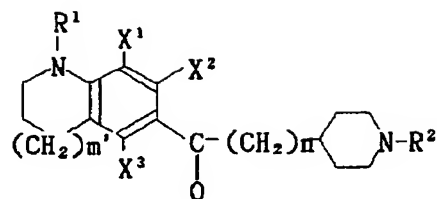
(X = S)


で表される含硫黄縮合複素環としては、2, 3-ジヒドロ[b]チオフェン、1, 3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン、3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾチエピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1-ベンゾチオシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾチオシン、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾチオシン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-ベンゾチオニン、1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2-ベンゾチオニン、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3-ベンゾチオニン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-4-ベンゾチオニンなどが好ましい。

【化25】

17

18



















No.	m'	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
1	1	2	H	H	H	H	CH₂Ph
2	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
3	1	2	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
4	1	2	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
5	1	2	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
6	1	2	H	H	H	COPh	CH₂Ph
7	1	2	CH₃	H	H	CH₃	CH₂Ph
8	1	2	H	F	CH₃	CH₃	CH₂Ph
9	1	2	H	Cl	H	CH₃	CH₂Ph
10	1	2	CH₃	OCH₃	H	CH₃	CH₂Ph
11	1	2	OCH₃	F	H	CH₃	CH₂Ph
12	1	2	F	F	H	CH₃	CH₂Ph
13	1	2	OCH₃	Cl	H	CH₃	CH₂Ph
14	1	2	F	F	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
15	1	2	Cl	CH₃	F	CH₃	CH₂Ph
16	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂CH₂Ph
17	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂- 

【0019】

【表2】













19

20

No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
18	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
19	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
20	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
21	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
22	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
23	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
24	1	2	CF ₃	F	H	H	CH ₂ - 
25	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
26	1	2	OCH ₃	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
27	1	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
28	1	2	CH ₃	H	H	H	CH ₂ - 
29	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
30	1	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
31	1	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
32	1	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ - 
33	1	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
34	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
35	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
36	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
37	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
38	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
39	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
40	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

【表3】

【0020】










21 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	22 R ²
41	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
42	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
43	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
44	0	2	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
45	0	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
46	0	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
47	0	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
48	0	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
49	0	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
50	0	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
51	0	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
52	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
53	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
54	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
55	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
56	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
57	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
58	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
59	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
60	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
61	0	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
62	0	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
63	0	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 

【0021】


【表4】

23

24

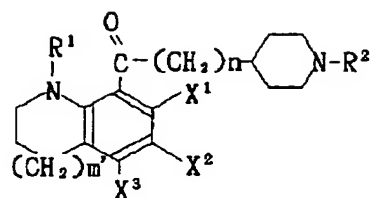
No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
64	0	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
65	0	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
66	0	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
67	0	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
68	0	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
69	0	2	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ - 
70	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
71	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
72	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃ Ph
73	2	2	F	H	H	H	CH ₂ Ph
74	2	2	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
75	2	2	F	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
76	2	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
77	2	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
78	2	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
79	2	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃ Ph
80	2	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
81	2	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
82	2	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
83	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
84	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
85	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
86	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 

【0022】

【表5】							
No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
87	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
88	1	2	H	H	H	CH ₃	H
89	1	2	H	H	H	H	C ₂ H ₅

【0023】






【表6】



No.	m'	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
90	1	2	H	H	H	H	CH₂Ph
91	1	2	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
92	1	2	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
93	1	2	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
94	1	2	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
95	1	2	H	H	H	COPh	CH₂Ph
96	1	2	H	F	H	CH₃	CH₂Ph
97	1	2	H	F	CH₃	CH₃	CH₂Ph
98	1	2	H	OCH₃	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
99	1	2	H	F	Cl	CH₃	CH₂-
100	1	2	H	F	H	H	CH₂-
101	1	2	Cl	F	H	H	CH₂-
102	1	2	H	Cl	CH₃	CH₃	CH₂-
103	1	2	H	OCH₃	H	CH₃	CH₂-
104	1	1	H	H	H	H	CH₂Ph
105	1	1	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
106	1	3	H	H	H	H	CH₂Ph
107	1	3	H	H	H	CH₃	CH₂Ph

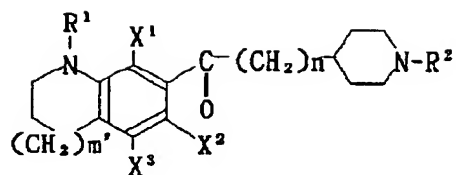
【表7】


【0024】

27 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	28
108	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
109	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
110	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
111	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
112	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
113	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
114	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
115	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
116	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ - 	
117	2	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
118	2	2	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
119	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 	
120	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 	
121	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 	
122	2	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ - 	

[0025]















【表8】



No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
123	1	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
124	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
125	1	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
126	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
127	1	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
128	1	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
129	1	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
130	1	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
131	1	2	F	H	F	CH ₃	CH ₂ Ph
132	1	2	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
133	1	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
134	1	2	H	F	F	CH ₃	CH ₂ Ph
135	1	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
136	1	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
137	1	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
138	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph
139	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ 













【0026】

【表9】

31 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	32 R ²
140	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
141	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
142	1	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
143	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
144	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
145	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
146	1	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
147	1	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
148	1	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
149	1	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
150	1	2	F	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
151	1	2	Cl	H	F	H	CH ₂ - 
152	1	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
153	1	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
154	1	2	H	H	H	CH ₃	H
155	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph	H
156	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
157	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
158	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
159	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
160	0	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
161	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
162	0	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph


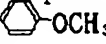
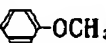





[0027]

[表10]

33 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	34 R ²
163	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
164	0	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
165	0	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
166	0	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
167	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
168	0	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
169	0	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
170	0	2	H	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
171	0	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
172	0	2	H	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
173	0	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
174	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
175	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
176	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
177	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
178	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
179	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
180	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
181	0	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
182	0	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
183	0	2	H	F	H	H	CH ₂ - 
184	0	2	H	Cl	H	H	CH ₂ - 
185	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 


[0028]

【表11】

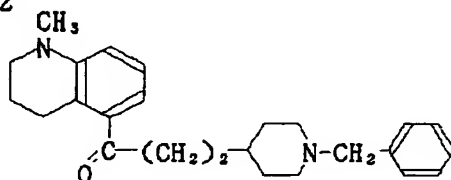
35 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	36
186	0	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ - 	
187	0	2	F	H	H	H	CH ₂ - 	
188	0	2	Cl	Cl	H	H	CH ₂ - 	
189	0	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	
190	0	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ - 	
191	0	2	H	H	H	CH ₃	H	
192	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
DN-4218								
193	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
194	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
195	2	2	H	H	F	H	CH ₂ Ph	
196	2	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph	
197	2	2	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
198	2	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph	
199	2	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
200	2	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
201	2	2	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
202	2	2	Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
203	2	2	OCH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
204	2	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
205	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph	
206	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 	
207	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 	
208	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 	

[0029]

[表12]

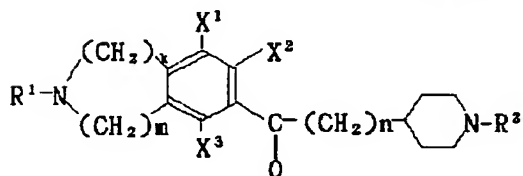
37 No.	m'	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	38
209	2	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
210	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₃	
211	1	2	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	


212



【0030】

【表13】

















No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
213	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
214	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
215	1	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
216	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
217	1	2	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
218	1	2	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
219	1	2	2	H	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
220	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
221	1	2	2	CH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
222	1	2	2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
223	1	2	2	OCH ₃	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
224	1	2	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
225	1	2	2	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
226	1	2	2	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
227	1	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
228	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph
229	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 

【0031】

50 【表14】

39

40













No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
230	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
231	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
232	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
233	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
234	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
235	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
236	1	2	2	CF ₃	F	H	H	CH ₂ - 
237	1	2	2	Cl	Cl	H	H	CH ₂ - 
238	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
239	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
240	1	2	2	CH ₃	H	H	H	CH ₂ - 
241	1	2	2	Cl	Cl	H	H	CH ₂ - 
242	1	2	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
243	1	2	2	F	OCH ₃	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
244	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	H
245	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H
246	1	2	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
247	1	2	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
248	1	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
249	1	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
250	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
251	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
252	1	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

[0032]

[表15]

41

42









No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
253	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
254	1	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
255	1	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
256	1	3	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
257	1	3	2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
258	1	3	2	F	F	H	CH ₃	CH ₂ Ph
259	1	3	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
260	1	3	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
261	1	3	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
262	1	3	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
263	1	3	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
264	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
265	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
266	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
267	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
268	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
269	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
270	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
271	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
272	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
273	1	3	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
274	1	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
275	1	3	2	CH ₃	H	OH	CH ₃	CH ₂ - 

【0033】

【表16】

43

44

No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
276	1	3	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
277	1	3	2	F	H	H	H	CH ₂ - 
278	1	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ - 
279	1	3	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
280	1	3	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
281	1	3	2	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H
282	1	1	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
283	1	1	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
284	1	1	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
285	2	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
286	2	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
DN-5817								
287	2	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
288	2	2	2	F	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
289	2	2	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
290	2	2	2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
291	2	2	2	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
292	2	2	2	Cl	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
293	2	2	2	OCH ₃	Cl	H	CH ₃	CH ₂ Ph
294	2	2	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
295	2	2	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
296	2	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
297	2	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
298	2	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 

【0034】

【表17】

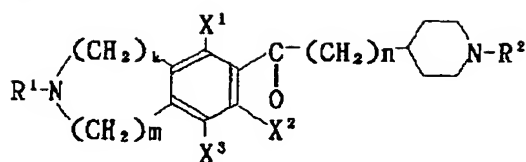
No.	k	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
299	2	2	2	H	H	H	H	H
300	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H
301	1	2	2	H	H	H	H	C ₂ H ₅


【0035】

【表18】

45

















46



No. k	m	n	X¹	X²	X³	R¹	R²
302	1	2	2	H	H	H	CH₂Ph
303	1	2	2	H	H	CH₃	CH₂Ph
304	1	2	2	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
305	1	2	2	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
306	1	2	2	H	H	COCH₃	CH₂Ph
307	1	2	2	H	H	COPh	CH₂Ph
308	1	2	2	H	H	CH₃	CH₂Ph
309	1	2	2	F	H	CH₃	CH₂Ph
310	1	2	2	H	H	F	CH₂Ph
311	1	2	2	H	OCH₃	OCH₃	CH₂Ph
312	1	2	2	OCH₃	H	CH₃	CH₂Ph
313	1	2	2	H	H	Cl	CH₂Ph
314	1	2	2	H	Cl	CH₃	CH₂Ph
315	1	2	2	H	F	OCH₃	CH₂Ph
316	1	2	2	Cl	CH₃	F	CH₂Ph
317	1	2	2	H	H	H	CH₂CH₂Ph
318	1	2	2	H	H	H	CH₂- 













【0036】

【表19】

No.	l	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
319	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
320	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
321	1	2	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
322	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
323	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
324	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
325	1	2	2	H	H	CF ₃	H	CH ₂ - 
326	1	2	2	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
327	1	2	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
328	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
329	1	2	2	F	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
330	1	2	2	Cl	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
331	1	2	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
332	1	2	2	H	F	Cl	CH ₃	CH ₂ - 
333	1	2	2	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
334	1	2	2	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
335	1	2	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
336	1	2	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
337	1	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
338	1	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
339	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph
340	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
341	1	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph







[0037]

【表20】

49 No.	l	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	50 R ²
342	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
343	1	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
344	1	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
345	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
346	1	3	2	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
347	1	3	2	F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
348	1	3	2	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
349	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
350	1	3	2	H	Cl	F	CH ₃	CH ₂ Ph
351	1	3	2	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
352	1	3	2	Cl	CH ₃	F	CH ₃	CH ₂ Ph
353	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
354	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
355	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
356	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
357	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
358	1	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ - 
359	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
360	1	3	2	H	H	H	H	CH ₂ - 
361	1	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ - 
362	1	3	2	H	H	F	H	CH ₂ - 
363	1	3	2	H	H	Cl	H	CH ₂ - 
364	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 

【0038】

【表21】

51					52				
No.	l	m	n	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	
365	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 	
366	1	3	2	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ - 	
367	1	3	2	SCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
368	1	3	2	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	
369	1	3	2	H	H	Cl	CH ₃	CH ₂ - 	
370	1	3	2	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	
371	1	2	2	H	H	H	H	H	
372	1	2	2	H	H	H	CH ₃	H	
373	1	2	2	H	H	H	C ₂ H ₅	H	
374	1	2	2	H	H	H	H	CH ₃	
375	1	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₃	
376	1	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₃	
377	1	3	2	H	H	H	CH ₃	H	
378	1	3	2	H	H	CH ₃	CH ₃	H	
379	1	3	2	H	H	F	CH ₃	H	
380	1	3	2	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
381	1	3	2	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	

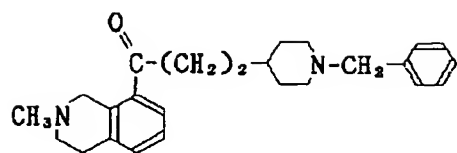
【0039】

【表22】

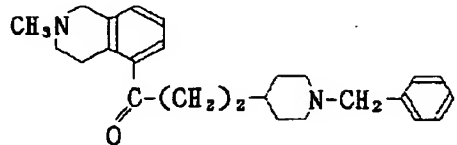
53

54

382

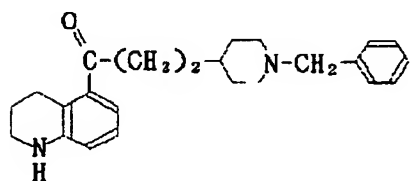
【0040】
【表23】

383

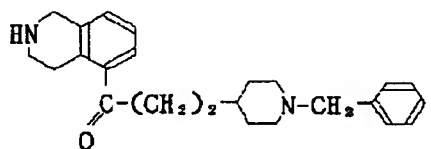


10

384

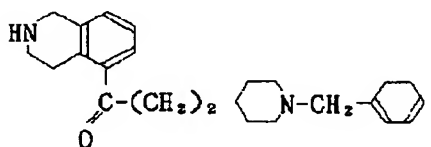


385



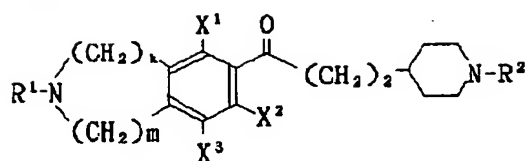
20

386



55


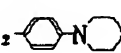



56



No.	k	m	X^1	X^2	X^3	R^1	R^2
387	0	5	H	H	H	H	CH_2Ph
388	0	5	H	H	H	CH_3	CH_2Ph
389	0	5	H	H	H	C_2H_5	CH_2Ph
390	0	5	H	H	H	CH_2Ph	CH_2Ph
391	0	5	H	H	H	$COCH_3$	CH_2Ph
392	0	5	H	H	H	$COPh$	CH_2Ph
393	0	5	H	H	H	H	H
394	0	5	H	H	H	H	CH_2 -
395	0	5	CH_3	H	Cl	CH_3	CH_2 -
396	0	5	F	H	OCH_3	CH_3	CH_2Ph
397	1	4	H	H	H	H	CH_2Ph
398	1	4	H	H	H	CH_3	CH_2Ph
399	1	4	H	H	H	C_2H_5	CH_2Ph
400	1	4	H	H	H	CH_2Ph	CH_2Ph
401	1	4	H	H	H	$COCH_3$	CH_2Ph
402	1	4	H	H	H	$COPh$	CH_2Ph
403	1	4	CH_3	H	CH_3	H	CH_2 -
404	1	4	Cl	H	H	H	CH_2Ph
405	1	4	CH_3	H	F	CH_3	CH_2 -
406	1	4	F	H	OCH_3	CH_3	CH_2Ph
407	2	3	H	H	H	H	CH_2Ph







[0041]

40 【表24】

57 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	58
408	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
409	2	3	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
410	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
411	2	3	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
412	2	3	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
413	2	3	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
414	2	3	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph	
415	2	3	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 	
416	2	3	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
417	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
418	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
419	3	2	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
420	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
421	3	2	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
422	3	2	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
423	3	2	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
424	3	2	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph	
425	3	2	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 	
426	3	2	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	
427	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
428	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
429	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
430	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
431	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
432	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
433	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ - 	




[0042]

[表25]

59 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	60 R ²
434	0	6	H	H	H	H	CH ₂ -  -Cl
435	0	6	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
436	0	6	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
437	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph
438	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
439	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
440	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
441	1	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
442	1	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
443	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ -  -NO ₂
444	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
445	1	5	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -  -SCH ₃
446	1	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
457	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph
458	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
459	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
460	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
461	2	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
462	2	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
463	2	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ -  -CN
464	2	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
465	2	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ -  -CF ₃
466	2	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
467	3	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
468	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
469	3	3	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph

[0043]

[表26]

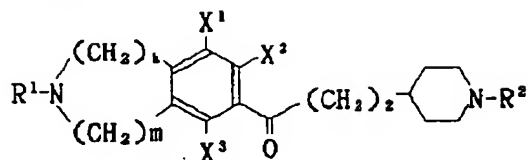
61 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	62 R ²
470	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph
471	3	3	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
472	3	3	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph
473	3	3	H	H	H	H	CH ₂ - 
474	3	3	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ - 
475	3	3	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
476	3	3	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph

【0044】

【表27】

63







64





No.	k	m	X¹	X²	X³	R¹	R²
477	0	5	H	H	H	H	CH₂Ph
478	0	5	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
479	0	5	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
480	0	5	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
481	0	5	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
482	0	5	H	H	H	COPh	CH₂Ph
483	0	5	H	H	H	H	CH₂-
484	0	5	H	H	H	H	CH₂-
485	0	5	CH₃	H	Cl	CH₃	CH₂-
486	0	5	F	H	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
487	1	4	H	H	H	H	CH₂Ph
488	1	4	H	H	H	CH₃	CH₂Ph
489	1	4	H	H	H	C₂H₅	CH₂Ph
490	1	4	H	H	H	CH₂Ph	CH₂Ph
501	1	4	H	H	H	COCH₃	CH₂Ph
502	1	4	H	H	H	COPh	CH₂Ph
503	1	4	CH₃	H	CH₃	H	CH₂-
504	1	4	Cl	H	H	H	CH₂Ph
505	1	4	CH₃	H	F	CH₃	CH₂-
506	1	4	F	H	OCH₃	CH₃	CH₂Ph
507	0	6	H	H	H	H	CH₂Ph

[0045]

40 [表28]

65								66
No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	
508	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
509	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
510	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
511	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
512	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
513	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ - 	
514	0	6	H	H	H	H	CH ₂ - 	COCH ₃
515	0	6	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 	OH
516	0	6	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	COPh
517	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
518	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
519	1	5	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
520	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
521	1	5	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
522	1	5	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
523	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ - 	
524	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	C ₂ H ₅
525	1	5	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 	
526	1	5	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph	Ph
527	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
528	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
529	2	4	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
530	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
531	2	4	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
532	2	4	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	

【0046】

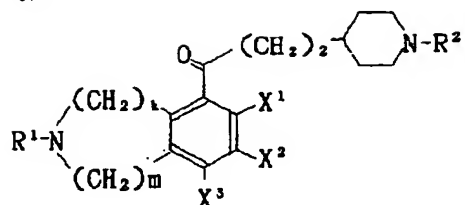
		40 【表29】					
No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
533	2	4	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
534	2	4	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph
535	2	4	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ - 
536	2	4	F	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph

【0047】

【表30】

67

68



No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²
537	1	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph
538	1	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
539	1	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
540	1	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
541	1	1	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph
542	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ Ph
543	1	1	H	H	Cl	H	H
544	1	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
545	1	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
546	1	2	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ Ph
547	1	2	F	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
548	1	2	H	H	CH ₃	H	H
549	2	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
550	2	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
551	2	1	CH ₃	H	F	CH ₃	CH ₂ Ph
552	2	1	F	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
553	2	1	H	H	Cl	H	H
554	1	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph
555	1	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
556	1	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph
557	1	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
558	2	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph

【0048】

【表31】

69 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	70
559	2	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
560	2	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
561	2	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
562	3	1	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
563	3	1	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
564	3	1	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
565	3	1	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
566	0	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
567	0	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
568	0	5	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
569	0	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
570	1	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
571	1	4	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
572	1	4	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
573	1	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
574	2	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
575	2	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
576	2	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
577	2	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
578	3	2	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
579	3	2	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
580	3	2	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
581	3	2	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
582	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
583	0	6	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
584	0	6	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
585	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	

【0049】

【表32】

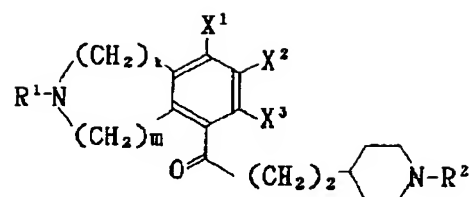
71 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	72
586	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
587	1	5	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
588	1	5	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
589	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
590	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
591	2	4	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
592	2	4	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
593	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
594	3	3	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
595	3	3	H	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
596	3	3	H	H	Cl	H	CH ₂ Ph	
597	3	3	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	

【0050】

20 【表33】

73

74



No.	k	m	X^1	X^2	X^3	R^1	R^2
598	0	2	CH_3	H	H	H	CH_2Ph
599	0	2	Cl	H	H	H	CH_2Ph
600	0	2	H	H	H	$COCH_3$	CH_2Ph
601	0	2	OCH_3	H	H	CH_3	CH_2Ph
602	0	2	CH_3	H	H	H	H
603	0	3	H	H	H	H	CH_2Ph
604	0	3	H	H	H	CH_3	CH_2Ph
605	0	3	CH_3	H	H	CH_3	CH_2Ph
606	0	3	OCH_3	H	H	H	CH_2Ph
607	0	3	H	H	H	H	H
608	0	5	Cl	H	H	H	CH_2Ph
609	0	5	H	H	H	H	CH_2Ph
610	0	5	CH_3	H	H	CH_3	CH_2Ph
611	0	5	OCH_3	H	H	H	CH_2Ph
612	0	5	H	H	H	H	H
613	1	4	H	H	H	H	CH_2Ph
614	1	4	CH_3	H	H	H	CH_2Ph
615	1	4	OCH_3	H	H	H	CH_2Ph
616	1	4	H	H	H	CH_3	CH_2Ph
617	0	6	H	H	H	H	CH_2Ph
618	0	6	CH_3	H	H	H	CH_2Ph
619	0	6	Cl	H	H	H	CH_2Ph

【0051】

【表34】

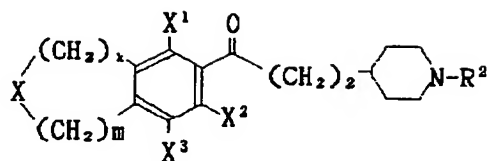
75 No.	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	76
620	0	6	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
621	0	6	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
622	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	
623	0	6	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	
624	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
625	0	6	H	H	H	COCH ₃	CH ₂ Ph	
626	0	6	H	H	H	COPh	CH ₂ Ph	
627	0	6	F	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
628	0	6	F	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph	
629	0	6	CH ₃	H	H	H	H	
630	1	5	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
631	1	5	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph	
632	1	5	Cl	H	H	H	CH ₂ Ph	
633	1	5	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	
634	2	4	H	H	H	H	CH ₂ Ph	
635	2	4	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph	
636	2	4	OCH ₃	H	H	H	CH ₂ Ph	
637	2	4	H	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	

【0052】

【表35】

77

78



No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
638	0	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
639	0	0	2	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
640	0	0	2	H	H	H	H
641	0	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
642	0	1	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
643	0	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
644	0	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
645	0	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
646	0	0	3	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
647	0	1	2	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
648	0	1	2	H	H	H	H
649	0	1	2	H	CH ₃	H	CH ₃
650	0	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
651	0	2	1	H	H	CH ₃	CH ₃ Ph
652	0	2	1	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
653	0	0	4	H	H	H	H
654	0	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
655	0	0	4	H	H	CH ₃	CH ₃ Ph
656	0	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
657	0	1	3	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
658	0	1	3	H	H	H	CH ₃
659	0	2	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph


【0053】

【表36】

79 No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	80 R ²
660	O	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph
661	O	2	2	H	H	OH	CH ₂ Ph
662	O	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
663	O	3	1	H	H	F	CH ₂ Ph
664	O	3	1	H	OH	Cl	CH ₂ Ph
665	O	0	5	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
666	O	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
667	O	1	4	H	OCH ₃	H	CH ₂ Ph
668	O	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
669	O	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
670	O	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
671	O	3	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
672	O	3	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
673	O	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
674	O	0	6	H	H	H	H
675	O	1	5	OH	H	H	CH ₂ Ph
676	O	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
677	O	2	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
678	O	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
679	O	3	3	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
680	O	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
681	S	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
682	S	0	2	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
683	S	0	2	H	H	H	H
684	S	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
685	S	1	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
686	S	1	1	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph

【0054】

【表37】

81 No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	82 R ²
687	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
688	S	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
689	S	0	3	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
690	S	1	2	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
691	S	1	2	H	H	H	H
692	S	1	2	H	CH ₃	H	CH=CH- 
693	S	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
694	S	2	1	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
695	S	2	1	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph
696	S	0	4	H	H	H	H
697	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
698	S	0	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
699	S	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
700	S	1	3	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
701	S	1	3	H	H	H	CH ₃
702	S	2	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
703	S	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph
704	S	2	2	H	H	OH	CH ₂ Ph
705	S	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
706	S	3	1	H	H	F	CH ₂ Ph
707	S	3	1	H	OH	Cl	CH ₂ Ph
708	S	0	5	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
709	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
710	S	1	4	H	OCH ₃	H	CH ₂ Ph
711	S	1	4	H		H	CH ₂ Ph
712	S	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
713	S	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph

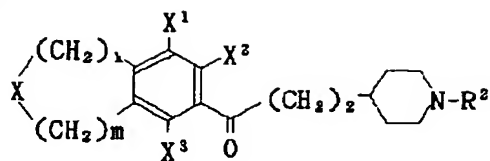
【0055】

【表38】

⁸³ No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	⁸⁴ R ²
714	S	3	2	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
715	S	3	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
716	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
717	S	0	6	H	H	H	H
718	S	1	5	OH	H	H	CH ₂ Ph
719	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
720	S	2	4	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph
721	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
722	S	3	3	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
723	S	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph

【0056】

【表39】



No.	X	k	m	X^1	X^2	X^3	R^2
724	O	0	2	H	H	H	CH_2Ph
725	O	0	2	CH_3	H	H	CH_2Ph
726	O	0	2	H	H	H	H
727	O	0	3	H	H	H	CH_2Ph
728	O	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
729	O	0	3	OH	H	OCH_3	CH_2Ph
730	O	0	4	H	H	H	CH_2Ph
731	O	0	4	Cl	H	H	CH_2Ph
732	O	0	4	F	H	H	CH_2Ph
733	O	1	4	H	H	H	CH_2Ph
734	O	1	4	CH_3	Cl	H	CH_2Ph
735	O	0	5	H	H	H	CH_2Ph
736	O	0	5	H	CH_3	H	CH_2Ph
737	O	2	4	OH	H	H	CH_2Ph
738	O	2	4	H	H	H	CH_2Ph
739	O	1	5	H	H	H	CH_2Ph
740	O	0	6	H	H	H	CH_2Ph
741	S	0	2	H	H	H	CH_2Ph
742	S	0	2	CH_3	H	H	CH_2Ph
743	S	0	2	H	H	H	H
744	S	0	3	H	H	H	CH_2Ph
745	S	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph

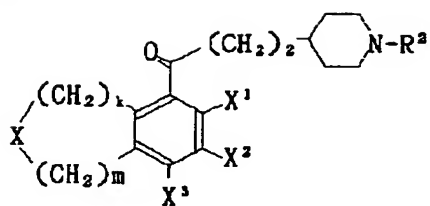
【0057】

【表40】

87				88			
No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	R ²
746	S	0	3	OH	H	OCH ₃	CH ₂ Ph
747	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
748	S	0	4	Cl	H	H	CH ₂ Ph
749	S	0	4	F	H	H	CH ₂ Ph
750	S	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
751	S	1	4	CH ₃	Cl	H	CH ₂ Ph
752	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
753	S	0	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
754	S	2	4	OH	H	H	CH ₂ Ph
755	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
756	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
757	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph

[0058]

20 [表41]



No.	X	k	m	X^1	X^2	X^3	R^2
758	O	0	2	H	H	H	CH_2Ph
759	O	0	2	H	H	H	CH_2Ph
760	O	1	1	H	H	H	CH_2Ph
761	O	1	1	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
762	O	0	3	H	H	H	CH_2Ph
763	O	0	3	H	H	Cl	CH_2Ph
764	O	1	2	H	H	H	CH_2Ph
765	O	1	2	H	Cl	CH_3	CH_2Ph
766	O	2	1	H	H	H	CH_2Ph
767	O	2	1	H	CH_3	H	CH_2Ph
768	O	0	4	H	H	OH	CH_2Ph
769	O	0	4	H	H	H	CH_2Ph
770	O	1	3	H	H	H	CH_2Ph
771	O	1	3	H	H	Cl	CH_2Ph
772	O	2	2	H	H	H	CH_2Ph
773	O	2	2	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
774	O	3	1	H	H	H	CH_2Ph
775	O	3	1	H	H	Cl	CH_2Ph
776	O	0	5	H	H	H	CH_2Ph
777	O	0	5	H	Cl	CH_3	CH_2Ph
778	O	1	4	H	H	H	CH_2Ph
779	O	1	4	H	CH_3	H	CH_2Ph

【0059】

【表42】

91 No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	92 R ²
780	O	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
781	O	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
782	O	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph
783	O	3	2	H	H	F	CH ₂ Ph
784	O	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
785	O	0	6	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
786	O	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
787	O	1	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
788	O	2	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
789	O	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
790	O	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
791	O	3	3	H	H	F	CH ₂ Ph
792	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
793	S	0	2	H	H	H	CH ₂ Ph
794	S	1	1	H	H	H	CH ₂ Ph
795	S	1	1	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
796	S	0	3	H	H	H	CH ₂ Ph
797	S	0	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
798	S	1	2	H	H	H	CH ₂ Ph
799	S	1	2	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
800	S	2	1	H	H	H	CH ₂ Ph
801	S	2	1	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
802	S	0	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
803	S	0	4	H	H	H	CH ₂ Ph
804	S	1	3	H	H	H	CH ₂ Ph
805	S	1	3	H	H	Cl	CH ₂ Ph
806	S	2	2	H	H	H	CH ₂ Ph

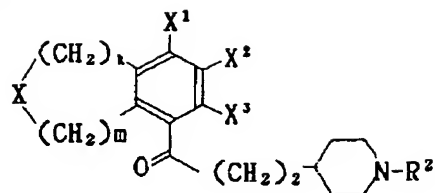
【0060】

【表43】

93 No.	X	k	n	X ¹	X ²	X ³	94 R ²
807	S	2	2	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₂ Ph
808	S	3	1	H	H	H	CH ₂ Ph
809	S	3	1	H	H	Cl	CH ₂ Ph
810	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
811	S	0	5	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
812	S	1	4	H	H	H	CH ₂ Ph
813	S	1	4	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
814	S	2	3	H	H	OH	CH ₂ Ph
815	S	2	3	H	H	H	CH ₂ Ph
816	S	3	2	H	H	H	CH ₂ Ph
817	S	3	2	H	H	F	CH ₂ Ph
818	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph
819	S	0	6	H	Cl	CH ₃	CH ₂ Ph
820	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
821	S	1	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
822	S	2	4	H	H	OH	CH ₂ Ph
823	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
824	S	3	3	H	H	H	CH ₂ Ph
825	S	3	3	H	H	F	CH ₂ Ph

【0061】

【表44】



No.	X	k	m	X^1	X^2	X^3	R^2
826	O	0	2	H	H	H	CH_2Ph
827	O	0	2	CH_3	H	H	CH_2Ph
828	O	0	3	H	H	H	CH_2Ph
829	O	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
830	O	0	4	H	H	H	CH_2Ph
831	O	0	4	Cl	H	H	CH_2Ph
832	O	1	4	H	H	H	CH_2Ph
833	O	1	4	OH	Cl	H	CH_2Ph
834	O	0	5	H	H	H	CH_2Ph
835	O	0	5	H	CH_3	H	CH_2Ph
836	O	2	4	OCH_3	H	OH	CH_2Ph
837	O	2	4	H	H	H	CH_2Ph
838	O	1	5	H	H	H	CH_2Ph
839	O	0	6	H	H	H	CH_2Ph
840	S	0	2	H	H	H	CH_2Ph
841	S	0	2	OCH_3	H	H	CH_2Ph
842	S	0	3	H	H	H	CH_2Ph
843	S	0	3	OCH_3	H	CH_3	CH_2Ph
844	S	0	4	H	H	H	CH_2Ph
845	S	0	4	F	H	H	CH_2Ph
846	S	1	4	H	H	H	CH_2Ph
847	S	1	4	CH_3	Cl	H	CH_2Ph

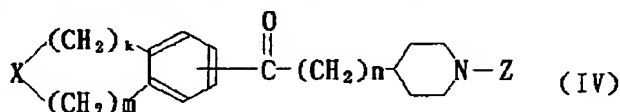
[0062]

[表45]

97 No.	X	k	m	X ¹	X ²	X ³	98 R ²
848	S	0	5	H	H	H	CH ₂ Ph
849	S	0	5	H	CH ₃	H	CH ₂ Ph
850	S	2	4	H	H	H	CH ₂ Ph
851	S	2	4	CH ₃	H	H	CH ₂ Ph
852	S	1	5	H	H	H	CH ₂ Ph
853	S	0	6	H	H	H	CH ₂ Ph

【0063】この発明の化合物(I)の塩としては、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。それらの塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩が用いられる。さらに、この発明の化合物(I)が-COOHなどの酸性基を有している場合、化合物(I)は、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム）または有機塩基（例えばトリエチルアミン）と塩を形成してもよい。

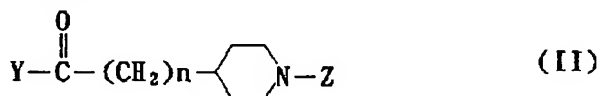
【0064】次に、この発明の化合物(I)またはその塩の製造法について述べる。以下の製法説明は、化合物(I)の自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物(I)と略称する。式 *



【式中の各記号は前記と同意義を示す。】の化合物またはその塩を脱保護反応に付すことにより目的化合物(I)のうち、R²が水素原子である化合物を製造することができる。Yは脱離基を示し、脱離基としてはたとえばクロル、ブロム、ヨード等のハロゲン原子等が用いられる。Yの好ましい例はクロルである。Zはアミノ基の保護基を示し、この様な保護基としてはたとえばホルミル、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のペプチド化学分野で一般的に用いられるアミノ基の保護基が用いられる。Zの好ましい例は、アセチル、ベンゾイルである。

【0065】ここで、式(II)の化合物またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により製造することができる。例えば、ケミカルファルマシューティカル プリティン (Chem. Pharm. Bull.) 34, 3747-3761(1986)に記載の方法に従って製造することができる。式(III)の化合物は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により製造することができる。例え

* 【化26】



【式中、Yは脱離基を、Zはアミノ基の保護基を、nは前記と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩と、式

20 【化27】



【式中の各記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物とを反応させ、得られる式

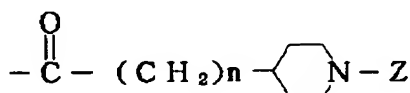
【化28】

ば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジオーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 54, 5574 (1989), テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.) 35, 3023 (1977), プリティン オブ ザ ケミカル ソサイティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.) 56, 2300 (1983) などに記載の方法に従って製造することができる。

【0066】この発明の化合物(II)及び(IV)の塩としては、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。それらの塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩が用いられる。式(II)の化合物またはその塩（式(I)で述べたとき塩）と、式(III)の化合物との反応は、例えば、式(II)の化合物またはその塩と式(II)

1)の化合物を、溶媒を用いず、または溶媒中、必要により酸等の存在下、反応させることによって行うことができる。酸としては、いわゆるルイス酸（例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化チタン）が用いられる。上記酸の使用量としては、式(II)の化合物またはその塩1モルに対し、通常1~10モル、好ましくは2~10モル量である。溶媒としては、反応を妨げない限り、化学反応において、一般に使用される溶媒ならいずれでもよく、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、ニトロベンゼン、二硫化炭素などが用いられる。反応温度は通常-30°C~150°C程度、好ましくは20°C~100°C程度である。反応時間は通常0.5~72時間である。式(III)の化合物の使用量は、式(II)の化合物またはその塩1モルに対し、通常約1~20モル、好ましくは約1~5モル量である。上記の反応で、式(II)中の基

【化29】



が式(III)の化合物に導入される位置はA環の置換可能な位置のいずれにも導入されるが、例えば、式(III)の化合物の骨格が1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（但し環Aは無置換）の場合に、主に6位に導入される。しかし、他の位置（5位、7位、8位）へ導入された化合物も生成、分離することができる。かくして得られる化合物(IV)またはその塩は、公知の手段たとえば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等で単離、精製することができるが、単離することなく反応混合物のまま次の工程の原料として供されてもよい。

【0067】式(IV)の化合物またはその塩の脱保護反応は、式(IV)の化合物またはその塩を、酸または塩基で処理することにより行なうことができる。すなわち、式(V)の化合物またはその塩は、鉱酸（例えば硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸）またはアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム）の水溶液中、10°C~150°C、好ましくは50°C~100°Cに保持される。酸又は塩基の使用量は、式(IV)の化合物またはその塩に対し、通常1~100当量、好ましくは1~40当量である。酸および塩基の強さとしては、通常約1~10規定、好ましくは4~10規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常1時間から24時間、好ましくは2時間から10時間程度である。かくして得られる化合物(I) (R²=H) またはその塩は、公知の手段たとえば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等で単離、精製す

ることができるが、単離することなく反応混合物のまま次の工程の原料として供されてもよい。R²が水素原子以外の基である化合物(I)またはその塩は、例えば化合物(I) (R²=H) またはその塩と式

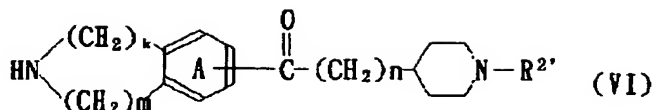


【式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、Yは脱離基を示す。】で表わされる化合物とを反応させることによって製造することができる。Yの脱離基とは、例えばハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード）、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ）、C₈₋₁₀アリールスルホニルオキシ（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ）などが含まれる。特にハロゲン原子が好ましい。

【0068】化合物(I : R²=H)またはその塩と化合物(V)との反応は、溶媒を用いてまたは用いないで、また必要に応じて塩基の存在下に行われる。塩基としては、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムなどの無機塩基やピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基が用いられる。溶媒を使用する場合、該溶媒としてはたとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノールなどの低級アルコール類、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホノトリアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類などの反応の進行を阻害しない溶媒が使用される。本反応は冷却下（約0°C~10°C）、室温下（約10°C~40°C）あるいは過熱下（約40°C~120°C）で行うことができ、反応時間は、通常、10分~48時間、好ましくは2~16時間である。また使用する化合物(V)の量は、通常、化合物(I : R²=H)またはその塩に対して好ましくは0.3~5.0倍モルである。塩基を使用する場合の塩基の使用量は、通常、化合物(I : R²=H)またはその塩に対して、約当モル量から過剰量、好ましくは、1.1~5倍モル量用いられる。

【0069】さらに本反応は所望によりヨウ化化合物、たとえばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウムなどの存在下に反応を促進させてもよい。これらのヨウ化合物の存在下で反応を行なう場合、その使用量は、化合物(V)に対し、通常1~5倍モル当量で好ましくは1.1~1.5倍モル量である。さらに、化合物(I)は、式

【化30】



〔式中、k、m、n、環A、R^{2'}は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と式



〔式中、R^{1'}は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示し、Yは前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物とを、たとえば化合物(I; R²=H)またはその塩と式(V)で表わされる化合物との反応と同様の条件で、反応させることによっても製造することができる。ここで、式(VI)の化合物またはその塩は、化合物(I; R²≠H)またはその塩のうちR¹がアシル基である化合物を、酸又は塩基で加水分解することにより製造することができる。この反応は、式(IV)で表わされる化合物またはその塩を脱保護する方法と同様の方法に従って行なうことができる。さらに、化合物(I)は、その他公知方法またはそれに準じる方法により製造することもできる。例えば、Zがカルボン酸アシル基である化合物(IV)を還元することによって化合物(I)を製造することができる。本反応においては、必要に応じて化合物(IV)の官能基(例えば、ケトン)を保護、脱保護することが好ましい。

【0070】かくして得られる化合物(I)は、遊離体の場合常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。得られる化合物(I)またはその塩は、前述のごとき公知の手段により単離、精製することができる。この発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物の中枢神経系に作用し、強いコリンエステラーゼ阻害性を有し、人または動物(例えば、マウス)における各種健忘誘発作用に対し優れた抗健忘作用を示す。この発明の化合物(I)またはその塩は、フィゾスチグミンと比較して、中枢神経に対する作用と末梢神経に対する作用との分離が極めてよく、抗健忘作用を示す用量では、痙攣作用、流涎作用、下痢などの末梢神経作用は無いが、もしくは極めて軽微で、作用持続時間が長く、毒性が低い特徴を有する、また経口投与により著効を奏する。この発明の化合物(I)またはその塩の急性毒性(LD₅₀)は100mg/kg以上である。従ってこの発明化合物は、人を含む哺乳動物の脳機能改善薬として有用である。この発明の化合物の有用な対象疾病名としては、たとえば老年性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン病、運動過多病、躁病などが挙げられ、この発明の化合物は、前記の疾病の予防または治療に用いることができる。この発明の化合物は、通常、医薬的に受容な担体または賦形剤とともに製剤化して、ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与し得る。製剤の剤型としては、経口用製剤(例えば、粉末剤、錠剤、

顆粒剤、カプセル剤)ならびに非経口用製剤(例えば、坐剤、注射剤)の何れかであってもよい。これらの製剤は、それ自体公知の方法を用いて作ることができる。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与の場合、一日につき約0.01mg~100mg、好ましくは0.1~30mg、より好ましくは0.3~10mgである。

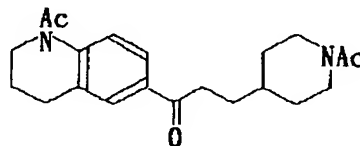
【0071】

【実施例】以下において、実施例、参考例、製剤例および実験例によりこの発明をより具体的に示すが、この発明はこれらに限定されるものではない。実験例、参考例のカラムクロマトグラフィにおける溶出は、特記しない場合はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィ)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F₅₅₄を、展開溶媒としてカラムクロマトグラフィで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。また、TLCプレート上のスポットに48% HBrを噴霧し、過熱して加水分解した後ニニンヒドリン(ninhydrin)試薬を噴霧し、再び過熱して赤~赤紫色に変わる現象も検出法として併用して目的物を含む溶出分画を確認し、集めた。特記しない限りカラム用シリカゲルはメルク社製のキーゼーゼルゲル60(70~230メッシュ)を用いた。なお、“常温”あるいは“室温”とあるのは通常約5°Cから40°Cを意味し、常圧とあるのは、一気圧近辺を意味する。また、特記しない限り%は重量百分率を示す。

【0072】参考例1

1-アセチル-6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化31】

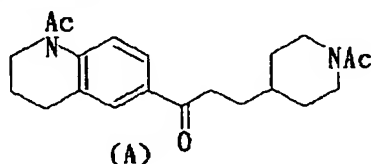


(1) β-(ピリジン-4-イル)アクリル酸エチルエステル33gを酢酸300mlに溶かし、酸化白金を触媒とし、70-80°C、常圧で接触還元した。無水酢酸40mlを加えた後、触媒をろ去し、溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶かし、炭酸カリウムで中和し、生成物をジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、オイル状化合物44.8gを得た。

(2) オイル状化合物42.9gをメタノール200mlに溶かし、水酸化カリウム12.7gを水20mlに溶かした溶

液を加え、50°Cで1.5時間、室温で12時間攪拌した。濃塩酸で中和し、溶媒を留去した後、メタノールを加え不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して得られる粗結晶をろ取し、3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸27g(融点201-206°C)を得た。

(3) 3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸 3.8gを氷冷下、少量ずつ塩化チオニル 20mlに加える。5分攪拌後、過剰の塩化チオニルを留去し、残った固体に二硫化炭素 15gおよび 1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 3.1gを加え、無水塩化アルミニウム 10.7gを室温で徐々に加えた。2時間加熱還流した後、反応物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣を、クロマトグラフィー(展*



(1) 参考例 1-(2)で得た 3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸 2.6gを氷冷下、少量ずつ塩化チオニル 10.0mlに加える。5分間攪拌後、過剰の塩化チオニルを留去し、残った固体をジエチルエーテルで洗浄して 3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸クロリド 2.6.4gを淡黄色粉末として得た。

(2) 1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン4.2.5gと二硫化炭素30mlの混合物に、まず無水塩化アルミニウム7.1g、続いて3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸クロリド26.4gを室温で加えた。室温で16時間攪拌した後、反応物を参考例1-(3)と同様に処理して、1-アセチル-6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(A)と1-アセチル-7-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(B)の混合物2.5gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{21}H_{28}N_2O_3$ として

計算値 : C70.76 ; H7.92 ; N7.86

實驗值 : C70.81 ; H7.69 ; N7.83

【0074】参考例3

1-アセチル-5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ

*開溶媒；酢酸エチル—メタノール＝40：1（V/V）により精製することにより、無色油状物1.4gを得た。

元素分析値 $C_{21}H_{28}N_2O_3$ として

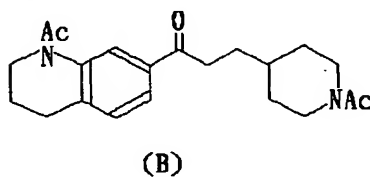
計算値 : C70.76 ; H7.92 ; N7.86

實驗值 : C 70.68 ; H 7.80 ; N 7.64

【0073】参考例2

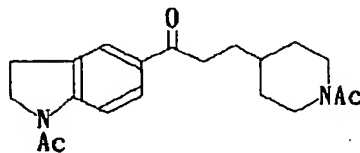
1-アセチル-6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(A)および1-アセチル-7-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(B)

【化3 2】



— 1H—インドール

【化 3 3】



1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール24gを用いて参考例2-(2)と同様の操作を行なうことにより得られた固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶して、融点148-149°Cの無色結晶26gを得た。

元素分析値 $C_{20}H_{26}N_2O_3$ として

計算値 : C 70.15 ; H 7.65 ; N 8.18

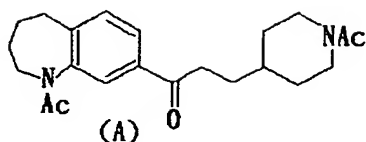
實驗值 : C 6 9 . 9 7 ; H 7 . 7 1 ; N 7 . 9 8

【0075】参考例4

1-アセチル-8-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン(A)および1-アセチル-7-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン(B)

【化3 4】

105



1-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン8.7gを用いて参考例2-(2)と同様の操作を行うことにより得られた固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶して、表題化合物A 6.5gを融点133-134℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{22}H_{30}N_2O_3$ として

計算値 : C 71.32 ; H 8.16 ; N 7.56

実験値 : C 71.10 ; H 8.21 ; N 7.61

また、再結晶母液をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=100:1)により精製して、表題化合物B 0.3gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{22}H_{30}N_2O_3$ として

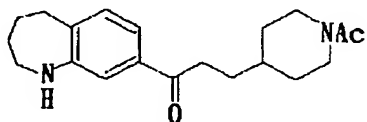
計算値 : C 71.32 ; H 8.16 ; N 7.56

実験値 : C 71.13 ; H 8.04 ; N 7.43

【0076】参考例5

8-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

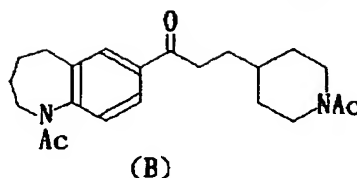
【化35】



実施例17で得た化合物2.2gを用いて実施例7-(1)と同様にして、融点86-88℃の無色結晶2.15gを得た。

元素分析値 $C_{20}H_{28}N_2O_2$ として

106



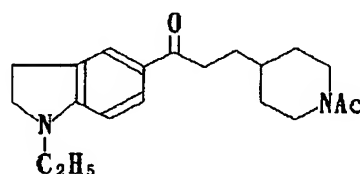
計算値 : C 73.14 ; H 8.59 ; N 8.53

実験値 : C 72.91 ; H 8.38 ; N 8.47

【0077】参考例6

5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

【化36】



20 実施例14-(1)で得た5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール0.8g, ヨウ化エチル2.1gと炭酸カリウム0.5gのエタノール10ml溶液を24時間加熱還流した。固体及び溶媒を留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=20:1)により精製して、表題化合物0.85gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{20}H_{28}N_2O_2$ として

計算値 : C 73.14 ; H 8.59 ; N 8.53

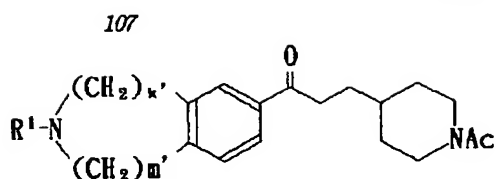
30 実験値 : C 73.03 ; H 8.54 ; N 8.56

【0078】参考例7

実施例14-(1)または参考例5で得た化合物を用いて、参考例6と同様にして【表46】に示す化合物を油状物として得た。

【0079】

【表46】

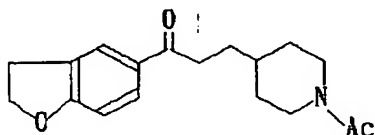


化合物 番号	k'	m'	R ¹	分子式	元素分析値 計算値 (実験値)		
					C	H	N
1	2	0	C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	73.65	8.83	8.18
					(73.46)	(8.85)	(7.99)
2	2	0	C ₄ H ₉	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	74.12	9.05	7.86
					(74.03)	(9.02)	(7.61)
3	2	0	C ₅ H ₁₁	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂	74.56	9.25	7.56
					(74.51)	(9.09)	(7.45)
4	2	0	CH ₂ CH ₂ Ph	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₂	77.19	7.97	6.93
					(77.12)	(8.02)	(6.86)
5	0	4	CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	73.65	8.83	8.18
					(73.55)	(8.73)	(8.16)
6	0	4	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂	74.12	9.05	7.86
					(74.01)	(8.96)	(7.75)
7	0	4	C ₃ H ₇	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₂	74.56	9.25	7.56
					(74.37)	(9.11)	(7.43)

【0080】参考例8

5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

【化37】



3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸クロライド9.65g(44mmol)および2,3-ジヒドロベンゾフラン10.65g(89mmol)を1,2-ジクロロエタン200mlに加えた。ついで塩化アルミニウム12.82g(96mmol)を少しずつ加え、その後室温で3時間攪拌した。反応液を氷水に加え、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチ

ル)、5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン(3)10.47g(78%)を得た。さらにジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶することにより、無色針状結晶を得た。

融点 93-95℃

元素分析値 C₁₈H₂₃NO₃として

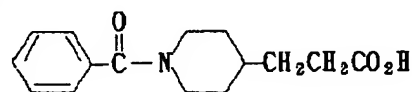
40 計算値 : C71.73; H7.69; N4.65

実験値 : C71.57; H7.77; N4.58

【0081】参考例9

3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)プロピオン酸

【化38】



(1) β-(ピペリジン-4-イル)アクリル酸エチルエステル12gを酢酸100mlに溶解し、酸化白金1gを触媒

109

とし、70-80℃、常圧で接触還元した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下留去した後、ジオキサン100mlに溶解した。炭酸水素ナトリウム12gの水溶液100mlを上記ジオキサン溶液に加え、室温で20分攪拌した。塩化ベンゾイル8mlを室温で滴下、2時間攪拌した後、生成物をジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチルエステル17.5gを淡黄色油状物として得た。

(2) (1)で得た化合物17gを実施例1-(2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物15gを融点153-155℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{15}H_{19}NO_3$ として

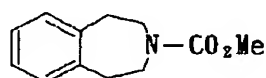
計算値 : C68.94; H7.33; N5.36

実験値 : C68.71; H7.44; N5.20

【0082】参考例10

3-メトキシカルボニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化39】



水酸化ナトリウム4.13g (0.10モル) を水150mlに溶かし、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン15.27g (10.4ミリモル) を加えた。反応液を氷冷し、クロロギ酸メチル7.9ml (0.10モル) を滴下した。室温で2.5時間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すると、無色結晶の3-メトキシカルボニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 20.46g (96%) が得られた。ジエチルエーテル-n-ヘキサンで再結晶すると無色針状結晶が得られた。

融点 53-54℃

元素分析値 $C_{12}H_{15}NO_2$ として

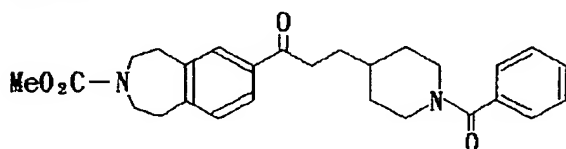
計算値 : C70.22; H7.37; N6.82

実験値 : C70.02; H7.41; N6.68

【0083】参考例11

3-メトキシカルボニル-7-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化40】



氷冷下、参考例10で得た3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)プロピオン酸 1.08g (4.1ミリモル) に塩化チオニル1.5mlを滴下した。0℃で40

110

分間攪拌した後、塩化チオニルを留去した。残渣を1,2-ジクロロエタン20mlに溶かし、参考例9で得た3-メトキシカルボニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン0.81g (3.9ミリモル) を加えた。さらに、塩化アルミニウム1.75g (13.1ミリモル) を少しずつ加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を氷水に注いだ。ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を水で1回洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると3-メトキシカルボニル-7-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 1.46g (83%) を得た。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して無色針状結晶を得た。

融点 120-123℃

元素分析値 $C_{27}H_{32}N_2O_4$ として

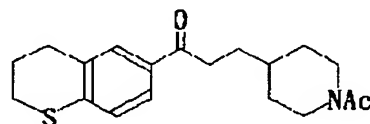
計算値 : C72.30; H7.19; N6.25

実験値 : C71.99; H7.22; N6.12

【0084】参考例12

6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン

【化41】



3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン1.5gと3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸クロライド2.18gを1,2-ジクロロエタン20mlに加えた。ついで塩化アルミニウム3.2gを10-15℃で少しずつ加えた。その後、反応液を室温で2時間攪拌し、さらに2時間加熱還流した。反応液を氷水に加え、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物2.7gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{19}H_{25}NO_2S$ として

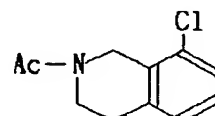
計算値 : C68.85; H7.60; N4.23

実験値 : C68.66; H7.62; N4.13

【0085】参考例13

2-アセチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化42】



111

8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 28.6 g とジクロロメタン 140 ml の混合物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム 17.6 g を加えた。その溶液に 5℃ で、無水酢酸 14.5 ml を滴下し、1 時間室温で撹拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、表題化合物 29.1 g を淡赤色油状物として得た。

元素分析値 $C_{11}H_{12}ClNO$ として

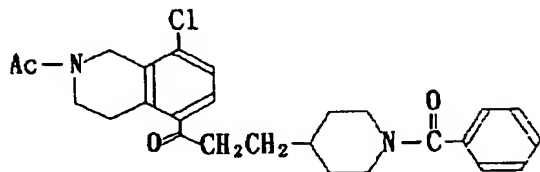
計算値 : $C 63.01$; $H 5.77$; $N 6.68$

実験値 : $C 62.82$; $H 5.86$; $N 6.56$

【0086】参考例 14

2-アセチル-5-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

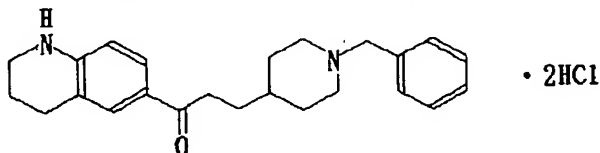
【化 43】



参考例 13 で得られた化合物 21.0 g を用いて、参考例 11 と同様にして表題化合物 9.2 g を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{29}ClN_2O_3$ として

計算値 : $C 68.94$; $H 6.45$; $N 6.18$



6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 1.3 g, 炭酸カリウム 0.9 g とエタノール 10 ml の混合物に、水冷下、臭化ベンジル 0.74 g のエタノール溶液 2 ml を滴下した。室温で、2 時間撹拌後、固体及び溶媒を留去して得られる残渣を、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル-メタノール=20:1 (V/V)）にかけ、目的物の入った溶液の溶媒を減圧で留去し、残渣を 4 N-メタノール性塩酸 2.4 ml で処理して固体を得た。メタノール-エーテルから再結晶して融点 110-125℃ (分解) の無色粉末 1.55 g を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$

計算値 : $C 66.20$; $H 7.41$; $N 6.43$

実験値 : $C 66.00$; $H 7.35$; $N 6.22$

【0089】実施例 3

1-(フェニルメチル)-6-[3-[1-(フェニル

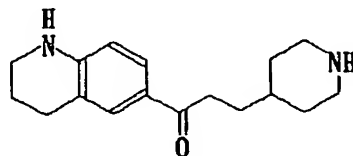
112

* 実験値 : $C 68.83$; $H 6.52$; $N 6.04$

【0087】実施例 1

6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 44】



10

参考例 1 の 1-アセチル-6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 1.3 g と濃塩酸 20 ml の混合物を 16 時間加熱還流した後、濃縮して得られる残渣を水に溶解した。エーテルで洗浄した後、水層を 10% 水酸化ナトリウム溶液を用いて、pH 約 10 とし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して無色油状物 0.9 g を得た。

元素分析値 $C_{17}H_{24}N_2O$ として

計算値 : $C 74.96$; $H 8.88$; $N 10.29$

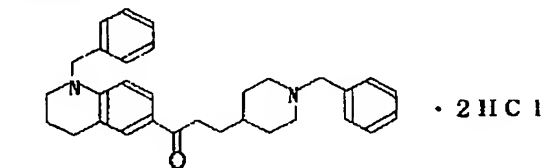
実験値 : $C 74.87$; $H 8.68$; $N 10.30$

【0088】実施例 2

6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)-ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩

【化 45】

メチル)ピペリジン-4-イル]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩



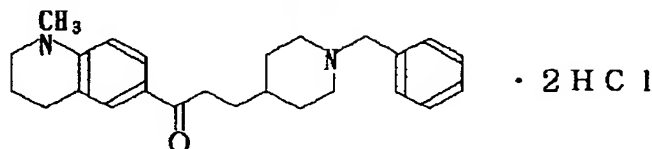
40

実施例 2 の 6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)-ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (フリー塩基) 0.5 g の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 5 ml に水酸化ナトリウム (オイルフリー) 40 mg を徐々に加え、室温で 1 時間撹拌した。その溶液に、水冷下、臭化ベンジル 0.2 g を滴下し、6 時間室温で撹拌した後、実施例 2 と同

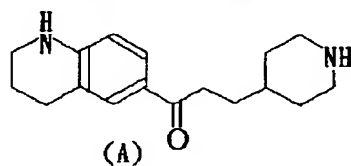
113

様に処理して得られる残渣を、カラクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール=20:1（V/V））で精製し、目的物が入った溶液の溶媒を減圧で留去して得られる油状物を、4N-メタノール性塩酸0.7mlで処理して固体を得た。エタノール-エーテルから再結晶して融点112-117°C（分解）の無色結晶0.28gを得た。

元素分析値 $C_{31}H_{36}N_2O \cdot 2HCl$ として



実施例2で得た6-〔3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2塩酸塩0.2gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液3mlに水素化ナトリウム（オイルフリー）37mgを徐々に加え、室温で1時間攪拌し、ヨウ化メチル62mgを加えた。室温で6時間攪拌した後、水素化ナトリウム（オイルフリー）15mg、クロロ炭酸エチル40mlを順次加え、1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去して残渣を得た。この残渣を、カラクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：メタノール=20:1（V/V））にかけ、目的物が入った溶液の溶媒を減圧下に留去することにより※



参考例2で得た化合物23gを用いて実施例1と同様の操作を行なうことにより、6-〔1-オキソ-3-（ピペリジン-4-イル）プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（A）と7-〔1-オキソ-3-（ピペリジン-4-イル）プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（B）の混合物16.9gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{17}H_{24}N_2O$ として

計算値 : $C 74.96 ; H 7.88 ; N 10.29$

114

* 計算値 : $C 70.85 ; H 7.29 ; N 5.33$

実験値 : $C 70.81 ; H 7.12 ; N 5.18$

【0090】実施例4

1-メチル-6-〔3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2塩酸塩
【化47】

※油状物を得た。この油状物を、4N-メタノール性塩酸0.23mlで処理して、非結晶性粉末0.1gを得た。

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O \cdot 2HCl$ として

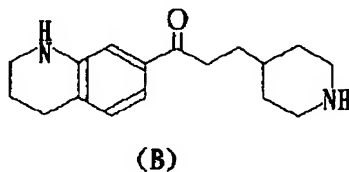
計算値 : $C 66.81 ; H 7.62 ; N 6.23$

実験値 : $C 66.83 ; H 7.55 ; N 6.09$

【0091】実施例5

6-〔1-オキソ-3-（ピペリジン-4-イル）プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（A）および7-〔1-オキソ-3-（ピペリジン-4-イル）プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（B）

【化48】

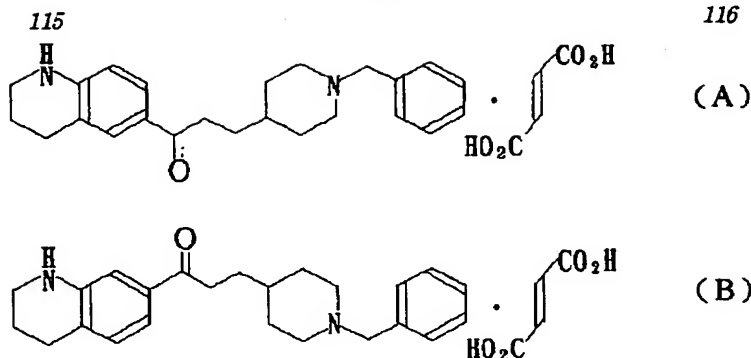


実験値 : $C 74.69 ; H 8.90 ; N 10.22$

【0092】実施例6

6-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン フマレート（A）および7-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン フマレート（B）

【化49】



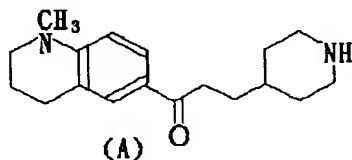
実施例 5 で得た化合物 1.8g を用いて実施例 2 と同様の操作を行なうことにより表題化合物 A、B の混合物のフリー塩基 1.82g を得た。この混合物のジエチルエーテル溶液から先に結晶化する 7-〔1-オキソ-3-〔1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 0.65g (融点 132-135°C) を 1 当量のフマル酸で処理して、フマル酸塩 (B) 0.69g を融点 175-177°C (分解) の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値 : C 70.27 ; H 7.16 ; N 5.85

実験値 : C70.01 ; H6.97 ; N5.98

さらに、残ったジエチルエーテル溶液の母液を濃縮して得られる 6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1, 2, 3, *



(1)実施例5で得た化合物14.2gのジクロロメタン溶液40mlに無水酢酸5.1gのジクロロメタン溶液10mlを、氷冷下、滴下した。室温で10分間攪拌した後、10%水酸化ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去して6-[1-オキソ-3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンと7-[1-オキソ-3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの混合物14.9gを無色油状物として得た。

(2) (1)で得られた油状物7.1gとリン酸トリメチル1.6gの混合物を190°Cで2時間加熱した。室温まで冷却した後、ジクロロメタン20ml、水酸化ナトリウム水溶液(NaOH/水=1.74g/11ml)を加えて、2時間加熱還流した。ジクロロメタン層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣を、クロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=30:1)で精製することにより、6

* 4-テトラヒドロキノリンの結晶0.7g (融点126~129℃)を1当量のフマル酸で処理してフマル酸塩(A)0.78gを、融点138-142°C (分解)の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

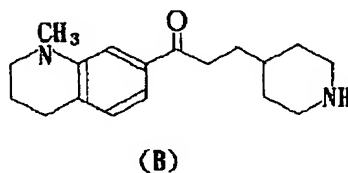
計算値 : C70.27 ; H7.16 ; N5.85

實驗值 : C 7 0 . 1 3 ; H 7 . 1 3 ; N 5 . 7 7

【0093】 实施例7

20 1-メチル-6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-
-イル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキ
ノリン (A) および 1-メチル-7-[1-オキソ-3-
-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1, 2, 3,
4-テトラヒドロキノリン (B)

【化50】



－〔3－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－オキソプロピル〕－1－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロキノリンと7－〔3－（1－アセチルピペリジン－4－イル）－1－オキソプロピル〕－1－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロキノリンの混合物5.5gを淡黄色油状物として得た。

(3) (2)で得た油状物 3.9gを用いて、実施例 1 と同様の操作を行なうことにより、表題化合物の混合物 3.2g を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{18}H_{26}N_2O$ として

計算値 : C 7 5 . 4 8 ; H 9 . 1 5 ; N 9 . 7 8

実験値 : C75.21 ; H9.06 ; N9.82

【0094】 实施例8

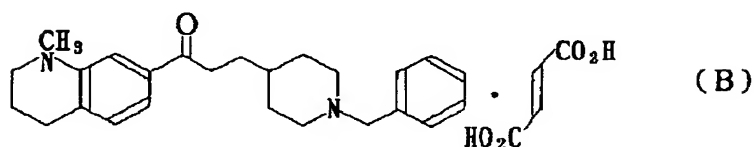
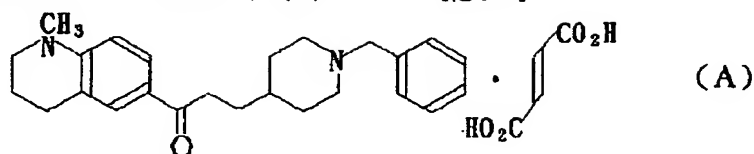
1-メチル-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン フマレート (A) および 1-メチル-7-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,

117

118

2, 3, 4-テトラヒドロキノリン フマレート (B)

【化51】

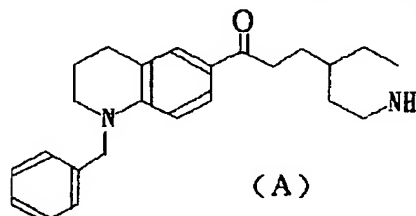


実施例7で得た化合物3.1gを用いて実施例2と同様の操作を行なうことにより表題化合物A, Bの混合物のフリー塩基3.8gを得た。この混合物をクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール=50:1）により精製して、1-メチル-6-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.6g（無色油状物）と1-メチル-7-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.7g（無色油状物）を得た。1-メチル-6-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.6gをフマル酸1当量で処理してフマル酸塩（A）1.7gを融点170-172°C（分解）の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値 : $C70.71; H7.37; N5.69$

*30



*実験値 : $C70.61; H7.24; N5.63$

1-メチル-7-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.7gをフマル酸1当量で処理して、フマル酸塩（B）1.65gを融点143-144°C（分解）の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

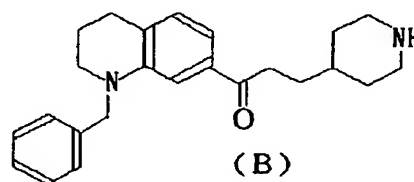
計算値 : $C70.71; H7.37; N5.69$

実験値 : $C70.54; H7.09; N5.77$

【0095】実施例9

1-（フェニルメチル）-6-〔1-オキソ-3-〔ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（A）および1-（フェニルメチル）-7-〔1-オキソ-3-〔ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（B）

【化52】



(1) 実施例7-(1)で得た化合物5.2g、炭酸カリウム3.0gとエタノール30mlの混合物に、水冷下、臭化ベンジル2.7gのエタノール溶液5mlを滴下した。室温で2時間攪拌後、固体及び溶媒を留去して得られる残渣をクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール=20:1）により精製して、7-〔3-〔1-アセチルピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1-（フェニルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 3.2g（無色油状物）を得るとともに、6-〔3-〔1-アセチルピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.8gを回収した。

(2) (1)で回収した6-〔3-〔1-アセチルピペリジ

ン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 1.8g、炭酸カリウム1.03g、臭化ベンジル1.96gとエタノール20mlの混合物を5時間加熱還流した。固体及び溶媒を留去して得られた残渣をクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール=20:1）により精製して、6-〔3-〔1-アセチルピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1-（フェニルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2.1gを無色油状物として得た。

(3) (1)で得た7-〔3-〔1-アセチルピペリジン-4-イル〕-1-オキソプロピル〕-1-（フェニルメチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 3.

119

1.5gを用いて実施例1と同様にして、1-(フェニルメチル)-7-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(B)2.8gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O$ として

計算値 : $C 79.52; H 8.34; N 7.73$

実験値 : $C 79.28; H 8.21; N 7.59$

(4)(2)で得た6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-1-(フェニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン1.9g

を用いて、実施例1と同様にして、1-(フェニルメチル)-6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イ

120

*ル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(A)1.63gを淡黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O$ として

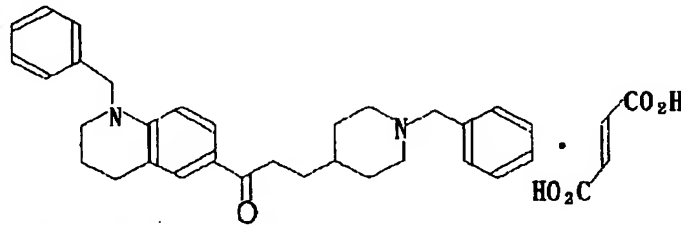
計算値 : $C 79.52; H 8.34; N 7.73$

実験値 : $C 79.43; H 8.16; N 7.48$

【0096】実施例10

1-(フェニルメチル)-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン フマレート

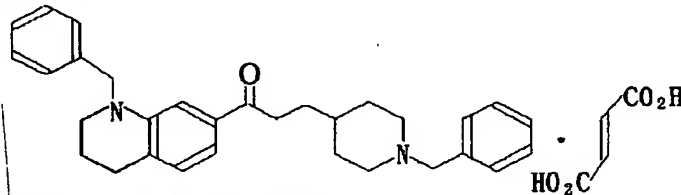
【化53】



実施例9-(4)で得た化合物1.5gを用いて実施例2と同様の操作を行なうことにより1-(フェニルメチル)-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(フリー塩基)1.6gを無色油状物として得た。この油状物1.6gを1当量のフマル酸で処理することにより、フマル酸塩1.7gを融点178~181℃(分解)の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{36}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

※



実施例9-(3)で得た化合物2.75gを用いて実施例2と同様の操作を行なうことにより1-(フェニルメチル)-7-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(フリー塩基)2.95gを無色油状物として得た。この油状物2.95gを1当量のフマル酸で処理して、フマル酸塩3.1gを融点180~182℃(分解)の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{36}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

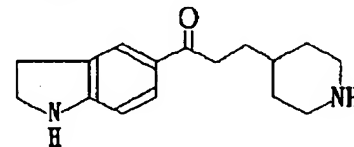
計算値 : $C 73.92; H 7.09; N 4.93$

実験値 : $C 73.72; H 7.02; N 4.86$

【0098】実施例12

2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1H-インドール

【化55】



40 参考例3で得た化合物10gを用いて実施例1と同様の操作を行なうことにより得られた固体をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶して融点137~139℃の淡黄色結晶7.08gを得た。

元素分析値 $C_{18}H_{22}N_2O$ として

計算値 : $C 74.38; H 8.58; N 10.84$

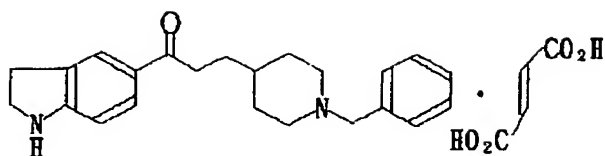
実験値 : $C 74.11; H 8.75; N 10.67$

【0099】実施例13

2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1

50 H-インドール フマレート

【化56】



実施例12で得た化合物2gを用いて実施例2と同様の操作を行なうことにより、表題化合物のフリー塩基2.3gを融点81~82°Cの無色結晶として得た。この結晶2.3gを1当量のパマル酸で処理することにより、パマル酸塩2.6gを融点150~153°C(分解)の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

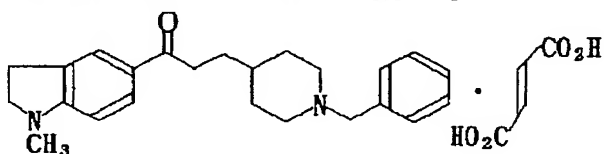
* 計算値 : $C 69.81; H 6.94; N 6.03$

実験値 : $C 69.68; H 6.71; N 5.93$

10 【0100】 実施例14

2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[1-オキソ-3-
- [1-(フェニルメチル) ピペリジン-4-イル] プロピル]-1H-インドール フマレート

* 【化57】



(1) 実施例12で得た化合物3gを用いて実施例7-(1)と同様の操作を行なうことにより、5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール3.1gを融点145~146°Cの無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{18}H_{24}N_2O_2$ として

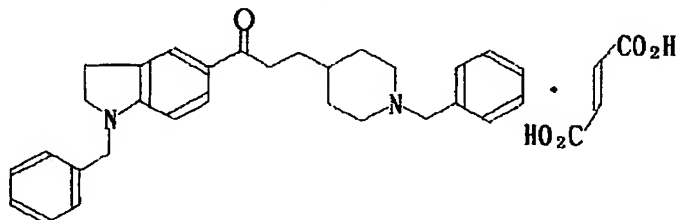
計算値 : $C 71.97; H 8.05; N 9.33$

実験値 : $C 71.92; H 7.94; N 9.11$

(2) (1)で得られた化合物1.5gを用いて、実施例7-(2)と同様にして、5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-インドール1.25gを無色油状物として得た。

(3) (2)で得た化合物1.0gを用いて実施例1と同様の操作を行なうことにより、2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1H-インドール0.83gを淡黄色油状物として得た。

※



(1) 実施例14-(1)で得た化合物0.65gを用いて、実施例9-(2)と同様の操作を行なうことにより5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-インドール0.77gを無色油状物

※ 元素分析値 $C_{17}H_{24}N_2O$ として

計算値 : $C 74.96; H 8.88; N 10.29$

実験値 : $C 74.69; H 8.79; N 10.33$

(4) (3)で得られた化合物0.53gを用いて実施例2と同様の操作を行なうことにより、表題化合物のフリー塩基0.51gを無色油状物として得た。この油状物0.51gをパマル酸1当量で処理することにより、パマル酸塩0.57gを融点147~151°C(分解)の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値 : $C 70.27; H 7.16; N 5.85$

実験値 : $C 70.06; H 7.09; N 5.80$

【0101】 実施例15

2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1-(フェニルメチル)-1H-インドール フマレート
【化58】

として得た。

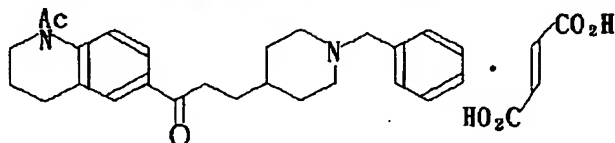
(2) (1)で得られた化合物0.76gを用いて、実施例1と同様にして2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1-(フェニルメチル)-1H-インドール0.65gを黄色油状物

123

として得た。

元素分析値 $C_{23}H_{28}N_2O$ として計算値 : $C79.27; H8.10; N8.04$ 実験値 : $C79.03; H8.05; N8.13$

(3) (2)で得られた化合物0.64gを用いて、実施例2と同様の操作を行なうことにより、表題化合物のフリー塩基0.66gを無色油状物として得た。この油状物0.66gを1当量のフマル酸で処理して、フマル酸塩0.75gを融点153~156°C (分解) の無色結晶*



実施例6で得られた6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (フリー塩基) 0.5g、無水酢酸0.28gとピリジン0.22gのジクロロメタン溶液10mlを2時間加熱還流した後、溶媒及び過剰の試薬を減圧下で留去して得られる残渣をジクロロメタンに溶解し、10%水酸化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して残渣を得た。この残渣をクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール=20:1) で精製して表題化合物のフリー塩基0.45gを無色油状物として得た。この油状物0.45gを1当量のフマル酸で処理することにより、フマル酸塩0.53gを非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ として計算値 : $C69.21; H6.97; N5.38$ 実験値 : $C69.23; H6.87; N5.40$

【0103】実施例17

8-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

124

*として得た。

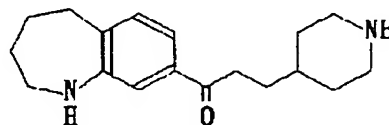
元素分析値 $C_{30}H_{34}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として計算値 : $C73.62; H6.91; N5.05$ 実験値 : $C73.65; H6.80; N5.00$

【0102】実施例16

1-アセチル-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン フマレート

【化59】

【化60】



参考例4で得た化合物A 6.5gを用いて実施例1と同様の操作を行うことにより得られた粘稠な油状物をヘキサンから結晶化して融点104-107°Cの淡黄色結晶6.4gを得た。

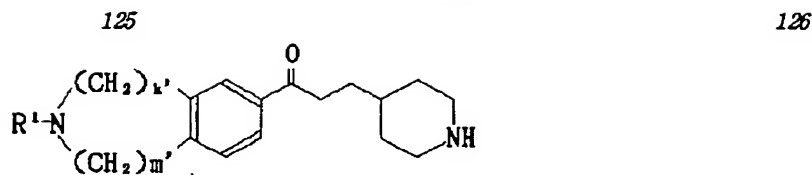
元素分析値 $C_{19}H_{26}N_2O$ として計算値 : $C75.48; H9.15; N9.78$ 実験値 : $C75.24; H9.09; N9.66$

【0104】実施例18

参考例4, 6, 7で得た化合物を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより【表47】に示す化合物を油状物として得た。

【0105】

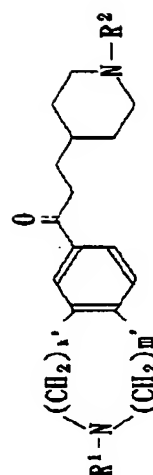
【表47】



化合物 番号	k'	m'	R¹	分子式	元素分析値 計算値 (実験値)		
					C	H	N
1	2	0	C₂H₅	C₁₆H₂₆N₂O	75.48	9.15	9.78
					(75.22	9.17	9.69)
2	2	0	C₃H₇	C₁₉H₂₈N₂O	75.96	9.39	9.32
					(75.78	9.25	9.12)
3	2	0	C₄H₉	C₂₀H₃₀N₂O	76.39	9.62	8.91
					(76.20	9.52	8.78)
4	2	0	C₆H₁₁	C₂₃H₃₂N₂O	76.78	9.82	8.53
					(76.69	9.81	8.55)
5	2	0	CH₂CH₂Ph	C₂₄H₃₀N₂O	79.52	8.34	7.73
					(79.46	8.11	7.59)
6	0	4	CH₃	C₁₉H₂₈N₂O	75.96	9.39	9.32
					(75.84	9.29	9.33)
7	0	4	C₂H₅	C₂₀H₃₀N₂O	76.39	9.62	8.91
					(76.21	9.51	8.75)
8	0	4	C₃H₇	C₂₃H₃₂N₂O	76.78	9.82	8.53
					(76.53	9.74	8.41)
9	4	0	H	C₁₆H₂₆N₂O	75.48	9.15	9.78
					(75.32	9.09	9.64)

【0106】実施例19 物を得た。
 実施例12, 17あるいは18で得られた化合物を用い 40 【0107】
 て、実施例13と同様にして〔表48～表51〕の化合 【表48】

[0108]



元素分析值
計算値
(実験値)

化合物
番号

k'

0

m'

0

H

R¹

R²


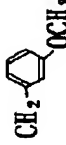
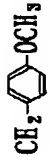

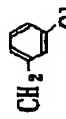
融点
(°C)

分子式

C


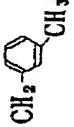
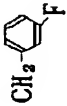
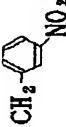
H

N

1	2	0	0	H	CH ₂ - 	169-171 (分解)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.00 (67.91)	6.93 (6.93)	5.66 (5.42)
2	2	0	0	H	CH ₂ - 	151-153 (分解)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.00 (67.71)	6.93 (6.77)	5.66 (5.56)
3	2	0	0	H	CH ₂ - 	101-103	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.00 (67.79)	6.93 (6.92)	5.66 (5.61)
4	2	0	0	H	CH ₂ - 	159-161	C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	64.99 (64.85)	6.26 (6.27)	5.61 (5.54)
5	2	0	0	H	CH ₂ - 	157-159	C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	64.99 (64.91)	6.26 (6.31)	5.61 (5.57)

40 [表49]

[0109]

化合物 番号	k'	n'	R ¹	R ²	融点 (°C)	分子式	元素分析値			
							計算値 (実験値)	C	H	N
6	2	0	H		146-148	C ₉ H ₇ ·ClN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	64.99 (64.83	6.26 6.19	5.61 5.62)	
7	2	0	H		160-163 (分解)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	70.27 (70.04	7.16 7.30	5.85 5.74)	
8	2	0	H		163-165 (分解)	C ₂₃ H ₂₇ FN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	67.21 (67.03	6.48 6.50	5.81 5.76)	
9	2	0	H		114-116	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₃	70.21 (70.06	6.92 6.96	10.68 10.47)	
10	2	0	H	CH ₂ CH ₂ Ph	143-145	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	70.27 (69.98	7.16 7.22	5.85 5.74)	
11	2	0	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	155-157	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	70.71 (70.55	7.37 7.43	5.69 5.54)	
12	2	0	C ₃ H ₇	CH ₂ Ph	91-93	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	71.12 (71.00	7.56 7.62	5.53 5.33)	

40 [表50]

[0110]

131

132

化合物
番号

元素分析値
計算値
(実験値)

C H N

分子式

融点
(°C)

R²

R¹

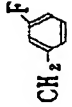
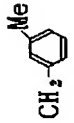
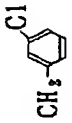

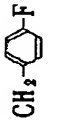
n'

k'

13	2	0	C ₄ H ₉	CH ₂ Ph	127-129	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O	71.5	7.74	5.38
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(71.39	7.86	5.22)
14	2	0	C ₆ H ₁₁	CH ₂ Ph	140-142	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O	71.88	7.92	5.24
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(71.71	8.13	5.12)
15	2	0	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	非結晶性	C ₃₁ H ₃₆ N ₂ O	73.92	7.09	4.93
					固体	-C ₄ H ₄ O ₄ *	(73.69	7.13	4.91)
16	0	4	H	CH ₂ Ph	173-174	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O	70.71	7.37	5.69
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(70.54	7.47	5.57)
17	0	4	CH ₃	CH ₂ Ph	100-102	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O	71.12	7.56	5.53
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(70.97	7.55	5.48)
18	0	4	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	84-87	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O	71.51	7.74	5.38
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(71.38	7.86	5.21)
19	0	4	C ₃ H ₇	CH ₂ Ph	98-100	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O	71.88	7.92	5.24
						-C ₄ H ₄ O ₄ *	(71.63	7.99	5.16)

40 [表51]

[0111]

化合物 番号	k'	n'	R ¹	R ²	融点 (°C)	分子式	元素分析値 計算値 (実験値)			
							C	H	N	
20	4	0	H	CH ₂ Ph	117-120	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O	70.71	7.37	5.69	
21	0	4	H		156-160	•C ₄ H ₄ O ₄ * C ₂₅ H ₂₅ FN ₂ O	(70.59)	7.48	5.43	
22	0	4	H		152-158	•C ₄ H ₄ O ₄ * C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O	(67.88)	6.95	5.27	
23	0	4	H		138-144	•C ₄ H ₄ O ₄ * C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O	(71.15)	7.76	5.29	
24	0	4	H		165-170	•C ₄ H ₄ O ₄ * C ₂₅ H ₂₅ FN ₂ O	(66.00)	6.92	4.98	
25	0	4	H		158-163	•C ₄ H ₄ O ₄ * C ₂₅ H ₂₅ FN ₂ O	(68.04)	6.92	5.24	
						•C ₄ H ₄ O ₄ *	(67.99)	6.82	5.39	

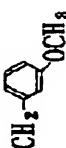

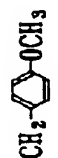
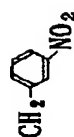


40 [表52]

(68)

特開平5-140149

133

134

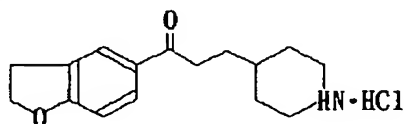
化合物 番号	k'	m'	R ¹	R ²	融点 (°C)	分子式	元素分析値		
							計算値 (実験値)	C	H
26	0	4	H		126-128	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.94 (68.80)	7.33 7.51	5.36 5.23
27	0	4	H		116-117	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.94 (68.83)	7.33 7.43	5.36 5.24
28	0	4	H		168-170	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	68.94 (68.78)	7.33 7.44	5.36 4.84
29	0	4	H		161-163	C ₂₈ H ₃₄ N ₃ O ₃ ·C ₄ H ₄ O ₄ *	64.79 (64.81)	6.56 6.40	7.82 7.66
30	2	0	H		144-147	C ₂₈ H ₂₇ FN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	67.21 (67.13)	6.48 6.44	5.81 5.73
31	2	0	H		124-127	C ₂₈ H ₂₇ FN ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	67.21 (67.09)	6.48 6.51	5.81 5.69
32	0	4	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	171-173	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ·C ₄ H ₄ O ₄ *	74.20 (74.08)	7.26 7.33	4.81 4.85

* C₄H₄O₄ はフマル酸塩を示す。

【0112】実施例20

2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]ベンゾフラン 塩酸塩

【化61】



5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン5.

40 0.0 g を濃塩酸 30 ml に加え、14 時間還流した。放冷後、希硫酸化ナトリウム水溶液で塩基性にしたのち、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]ベンゾフラン (4) 4.31 g (100%) を得た。得られた固体をメタノールに溶かし、塩化水素で処理し、メタノール-酢酸エチルから再結晶し、無色針状結晶を得た。

融点 203-205℃ (分解)

50 元素分析値 C₁₈H₂₁N₂·HCl として

137

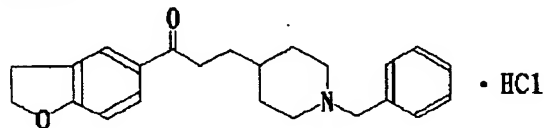
計算値 : C64.97; H7.50; N4.74

実験値 : C64.76; H7.64; N4.54

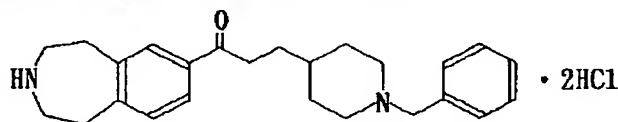
【0113】実施例21

2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)プロピル]ベンゾフラン 塩酸塩

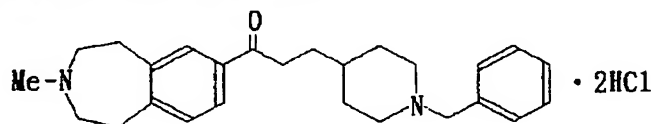
【化62】



2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]ベンゾフラン1.52gを30mlのテトラヒドロフラン-エタノール混合液(50/50=v/v)に加え、ついで炭酸カリウム1.06gを加えた。氷冷し、臭化ベンジル0.96gのエタノール溶液(5ml)を滴した。室温で22時間攪拌した後、*



窒素雰囲気下、参考例11で得た3-メトキシカルボニル-7-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン0.48g(1.1ミリモル)を乾燥したクロロホルム5mlに溶かし、ヨードトリメチルシラン0.3ml(2.1ミリモル)を加え、50℃に加熱し、2.5時間攪拌した。放冷後、メタノール0.4ml(10ミリモル)を加え、希水酸化ナトリウム水溶液及び、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣を乾燥したテトラヒドロフラン15mlに溶かし、水素化リチウムアルミニウム0.13g(3.4ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。水を加え、固体を濾過し、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をメタノールに溶かし、塩化水素で処理し、溶媒を留去し、塩酸塩にした。さらにクロム酸0.3g(3ミリモル)、濃硫酸0.3mlを水-アセトン(1/1=v/v)10mlに加え溶液を加え、24時間室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ、希水酸化ナ※



参考例2で得た3-メトキシカルボニル-7-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-

138

*溶媒を留去し、水を加え、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)プロピル]ベンゾフラン1.13g(55%)を得た。メタノールに溶かし、塩化水素で処理し、エタノール-酢酸エチルより再結晶して、無色針状結晶を得た(1/4水和物)

10 融点 143-144℃

元素分析値 $C_{23}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ として

計算値 : C70.75; H7.36; N3.59

実験値 : C70.49; H7.26; N3.62

【0114】実施例22

7-[1-オキソ-3-(1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化63】

※トリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製して7-[1-オキソ-3-(1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン0.31g(76%)を得た。メタノールにとかし、3規定メタノール性塩酸で処理して2塩酸塩を非晶状粉末として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値 : C60.72; H7.95; N5.66

実験値 : C60.85; H8.24; N5.51

【0115】実施例23

3-メチル-7-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

【化64】

ベンズアゼピン1.17g(2.6ミリモル)をトルエン40mlに溶かし、エチレングリコール7ml及びパラトルエンスルホン酸10mgを加え、2.5時間加熱還流し

139

た。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-[1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)プロピル]-3-メトキシカルボニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 1.22 g (94%)を得た。さらに得られた7-[1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)プロピル]-3-メトキシカルボニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 1.03 g (2.1ミリモル)を乾燥したテトラヒドロフラン15mlに溶かし、水素化リチウムアルミニウム 0.25 g (6.5ミリモル)を加えた。反応液を3時間加熱還流した。水を加え濾過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン30mlに溶かし、1N-塩酸5.6mlを加え、14.5時間室温で攪拌した。希水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールに溶かし塩化水素で処理して2塩酸塩にした後、エタノール-酢酸エチルより再結晶して、無色針状結晶0.65 g (67%)を得た。

融点 190-193℃

元素分析値 $C_{26}H_{34}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

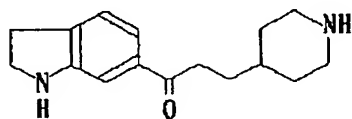
計算値 : C64.86; H7.95; N5.82

実験値 : C64.78; H7.90; N5.78

【0116】実施例24

2,3-ジヒドロ-6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1H-インドール

【化65】



実施例24で得た化合物0.5gを用いて実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物0.55gを融点157-158℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値 : C69.81; H6.94; N6.03

実験値 : C69.65; H6.87; N5.76

【0118】実施例26

9-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン

140

* (1) 2,3-ジヒドロ-1-トリフルオロアセチル-1H-インドール 25g, 3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピオン酸クロリド 25gと二硫化炭素 120mlの混合物に無水塩化アルミニウム 56gを室温で加え、30時間加熱還流した。反応液を参考例1-(3)と同様に処理して、6-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1-トリフルオロアセチル-1H-インドールと5-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-2,3-ジヒドロ-1-トリフルオロアセチル-1H-インドールの混合物9.0gを淡黄色油状物として得た。

10

(2) (1)で得た油状物を実施例1と同様に反応して得られる2,3-ジヒドロ-6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1H-インドール二塩酸塩と2,3-ジヒドロ-5-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1H-インドール二塩酸塩の混合物をメタノール-酢酸エチルによる再結晶を2回行うことにより表題化合物の二塩酸塩2.5gを融点146-148℃の無色粉末として得た。得られた粉末を水に溶かし、10%水酸化ナトリウム溶液を用いて、pH約10とし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して表題化合物1.8gを淡黄色油状物として得た。

20

元素分析値 $C_{18}H_{22}N_2O$ として

計算値 : C74.38; H8.58; N10.84

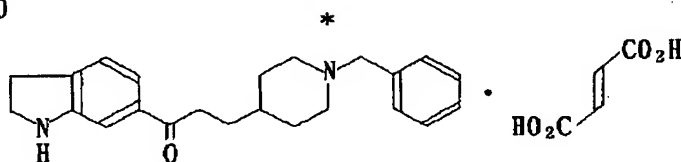
実験値 : C74.32; H8.66; N10.74

【0117】実施例25

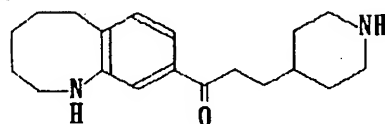
2,3-ジヒドロ-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1H-インドール フマレート

30

【化66】



【化67】



1-エトキシカルボニル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシンを用いて、参考例2-(2)と同様の操作を行うことにより得られた残渣を、

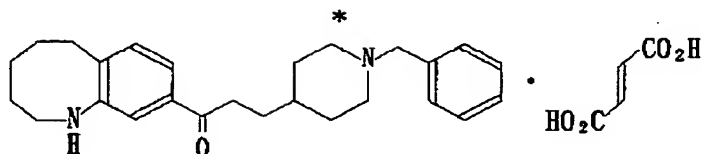
50 実施例1と同様の反応を行うことにより表題化合物を淡

141

黄色油状物として得た。

元素分析値 $C_{19}H_{28}N_2O$ として計算値 : $C 75.95 ; H 9.39 ; N 9.33$ 実験値 : $C 75.73 ; H 9.38 ; N 9.10$

【0119】実施例27



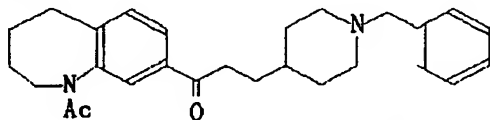
実施例26で得られた9-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシンを用いて実施例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点165-166℃の無色結晶として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{34}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として計算値 : $C 71.12 ; H 7.56 ; N 5.53$ 実験値 : $C 70.98 ; H 7.61 ; N 5.42$

【0120】実施例28

1-アセチル-8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化69】



実施例19化合物No.16で得られた化合物のフリー塩基である8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン0.3gを用いて、実施例16と同様の操作を行なうことにより、表題化合物0.21gを融点115-116℃の無色粉末として得た。

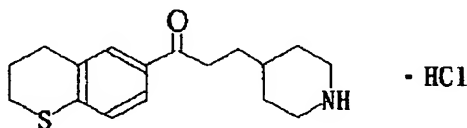
元素分析値 $C_{27}H_{34}N_2O_2$ として計算値 : $C 77.48 ; H 8.19 ; N 6.69$ 実験値 : $C 77.21 ; H 7.98 ; N 6.59$

【0121】実施例29

3,4-ジヒドロ-6-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-2H-1-ベンゾチオピラン

塩酸塩

【化70】



142

*9-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン フマレート

【化68】

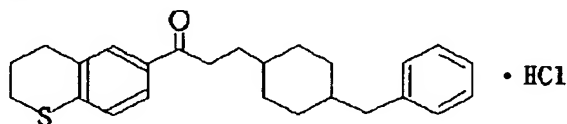
参考例12で得られた化合物2.5gを用いて、実施例1と同様の操作を行なうことにより、表題化合物2.4gを融点196-199℃の無色粉末として得た。

元素分析値 $C_{17}H_{23}NOS \cdot HCl$ として計算値 : $C 62.65 ; H 7.42 ; N 4.30$ 実験値 : $C 62.61 ; H 7.33 ; N 4.27$

【0122】実施例30

3,4-ジヒドロ-6-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2H-1-ベンゾチオピラン 塩酸塩

【化71】



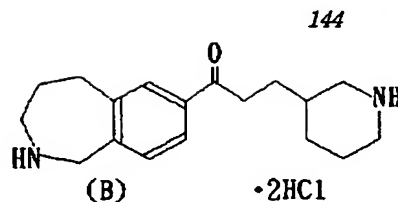
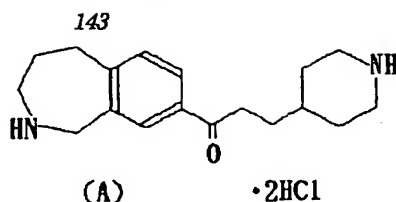
実施例29で得られた化合物0.83gを用いて、実施例2と同様の操作を行なうことにより、表題化合物1.0gを融点186-188℃の無色粉末として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}NOS \cdot HCl$ として計算値 : $C 69.29 ; H 7.27 ; N 3.37$ 実験値 : $C 69.31 ; H 7.22 ; N 3.27$

【0123】実施例31

8-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩(A)および7-[1-オキソ-3-(ピペリジン-4-イル)プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩(B)

【化72】



2-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン5gを用いて、参考例1と同様にし、油状物4.7gを得た。上記油状物4.5gを用いて、実施例1と同様にして淡黄色固体3.3gを得た。その固体をメタノールから再結晶して、表題化合物(A)を融点300℃以上の無色粉末として得た。

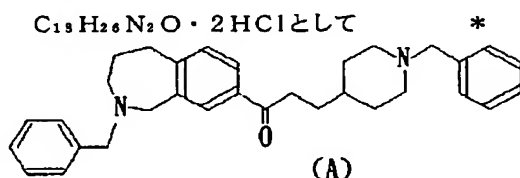
元素分析値 $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ として

計算値 : $C60.17; H7.85; N7.80$

実験値 : $C60.02; H7.93; N7.69$

その再結晶母液から、表題化合物(B)を非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ として



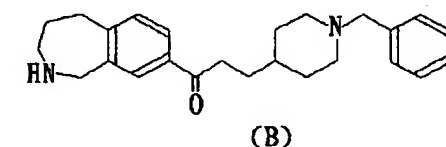
*計算値 : $C60.17; H7.85; N7.80$

実験値 : $C59.95; H7.98; N7.77$

【0124】実施例32

8-[1-オキソ-1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩(A)および8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン2塩酸塩(B)

【化73】



実施例31で得られた化合物(A)1.5gを用いて、実施例2と同様にして表題化合物(A)0.5gおよび表題化合物(B)0.1gをそれぞれ非結晶性粉末として得た。

表題化合物(A)

元素分析値 $C_{32}H_{38}N_2O \cdot 2HCl$ として

計算値 : $C71.23; H7.46; N5.19$

実験値 : $C71.02; H7.51; N5.10$

表題化合物(B)

元素分析値 $C_{25}H_{32}N_2O \cdot 2HCl$ として

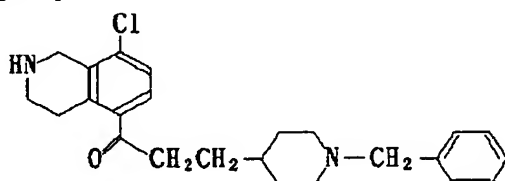
計算値 : $C66.81; H7.62; N6.23$

実験値 : $C66.72; H7.69; N6.01$

【0125】実施例33

8-クロロ-5-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン2塩酸塩

【化74】



参考例14で得られた化合物5.99g(13.22ミリモル)をメタノール198mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液99mlを滴下後、60℃で5時間攪拌した。減圧下でメタノールを除去して得られた残渣をジク

ロロメタンで抽出した。その抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=7:3(V/V))で精製することによって5-[3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1-オキソプロピル]-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン2.59gを得た。得られた化合物1.23g(3.0ミリモル)をメタノール10mlに溶かし、5℃下で4N-メタノール性塩酸0.75mlを添加し、その溶媒を留去した。残りの油状物にトルエン60ml, エチレングリコール8.24gおよびp-トルエンスルホン酸1水和物57mgを加え、2時間還流した。その反応物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。その抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:メタノール=7:3(V/V))で精製することによって5-[2-[2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)エチル]-1,3-ジオキサラン-2-イル]-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン1.31gを得た。得られた化合物455mg(1.0ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン10mlに溶かし、窒素雰囲気下、5℃でクロロトリメチルシラン172μl加えた後、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液に水素化リチウムアルミニウム190mgを加え、2.5時間還流した。水を加え、固体を濾過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下で留去した。残渣と1N塩酸5

145

mlをテトラヒドロフラン5mlに混合し、60℃で3時間加熱した。反応液を希水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下で留去して無色状オイル化合物200mgを得た。その化合物を4N-メタノール性塩酸(2当量)で処理して表題化合物205mgを非結晶性粉末として得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}ClN_2O \cdot 2HCl$ として

計算値 : C61.35 ; H6.65 ; N5.96

実験値 : C61.42 ; H6.69 ; N5.91

【0126】製剤例1

(1) 6-[3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2塩酸塩

(実施例2に従って得た化合物) 1g

(2) 乳糖 197g

(3) トウモロコシ澱粉 50g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)0.5mgを含有する直径3mmで錠剤200個を製造した。

【0127】製剤例2

(1) 6-[3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2塩酸塩

(実施例2に従って得た化合物) 2g

(2) 乳糖 196g

(3) トウモロコシ澱粉 50g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)1mgを含有する直径5mmで錠剤2000個を製造した。

【0128】製剤例3

(1) 8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン フマル酸塩

(実施例19,表50の化合物番号16の化合物)

1g

(2) 乳糖 197g

7g

(3) トウモロコシ澱粉 50g

0g

146

(4) ステアリン酸マグネシウム

2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)1.0mgを含有する直径3mmで錠剤1000個を製造した。

【0129】製剤例4

(1) 7-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩

(実施例22の化合物) 1g

(2) 乳糖 197g

(3) トウモロコシ澱粉 50g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2g

(1),(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり(1)0.5mgを含有する直径3mmで錠剤2000個を製造した。

【0130】製剤例5

8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン フマル酸塩(実施例19,表50の化合物番号16の化合物) 2gおよびマンニトール1.25gを蒸留水500mlに溶解した後、0.1N-NaOHにてpHを5.6~7.0に調整後、全量を1000mlとする。この溶液を0.2μmのフィルターで除菌濾過した。これを1ml用アンプル1000本に分注した。

【0131】[実験例] この発明化合物のコリンエステラーゼ阻害作用を(acetyl-[³H])-アセチルコリンを使用して検討した。すなわち、コリンエステラーゼ源として、ウィスター系雄性ラット大脳皮質ホモジネートのS₁画分を用い、基質として(acetyl-[³H])-アセチルコリンを、また被検体として本発明化合物を添加し、30分間インキュベートの後に反応を止め、トルエン系シンチレーターを加えて振とうし、反応により生成した[³H]-酢酸をトルエン層に移行させて液体シンチレーションカウンターで計数することにより、コリンエステラーゼ活性を求めた。被検化合物のコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表わした。同じ方法によりフィソスチグミンのコリンエステラーゼ作用も測定した。結果を表53に示す。

【0132】

【表53】

化 合 物 (実施例番号)	アセチルコリンエステラーゼ 阻害活性 IC_{50} (μM)
2	0.014
3	0.12
4	0.010
6-A	0.054
6-B	0.054
8-A	0.024
8-B	0.036
10	0.16
13	0.020
14	0.010
15	0.068
16	0.014
19-4	0.076
19-5	0.059
19-7	0.050
19-8	0.016
19-9	0.064
19-11	0.011
19-12	0.022
19-13	0.029
19-14	0.047
19-15	0.028
19-16	0.102
19-17	0.081
19-20	0.125
19-21	0.145
21	0.028
22	0.0076
23	0.0065
25	0.113
27	0.127
フィゾチスゲミン	0.22

上記結果から、この発明化合物はすぐれたコリンエステラーゼ阻害作用を有することがわかる。

【0133】

【発明の効果】この発明の化合物は、哺乳動物の中樞神

経系に作用し、強いコリンエステラーゼ阻害活性を有する。従って、たとえば老年痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病などの予防、治療に用いることができ、医薬として有用なものである。

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 特願平3-243768
(32)優先日 平3(1991)9月24日
(33)優先権主張国 日本(JP)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)